

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bikalard 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bicalutamidum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 186,75 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bikalard je indikován buď jako samostatná léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii či radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži včetně starších pacientů

Jedna tableta denně podávaná každý den ve stejnou dobu.

Minimální doba trvání léčby je 2 roky nebo do progresu onemocnění.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

Porucha funkce jater

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

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater může docházet ke zvýšené akumulaci léčivé látky (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Bikalard je u dětí kontraindikován (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

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

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání terfenadinu, astemizolu a cisapridu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zahájení léčby by mělo být pod přímým dohledem odborníka.

Bikalutamid je rozsáhle metabolizován v játrech. Podle dostupných údajů může být jeho eliminace pomalejší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, což může vést k jeho zvýšené akumulaci. Proto je při podávání bikalutamidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nutná opatrnost.

Vzhledem k možnosti hepatálních změn je nutné pravidelně sledovat jaterní funkce. K možným změnám většinou dochází do 6 měsíců od zahájení léčby.

Těžké hepatální změny a selhání jater byly pozorovány zřídka při užívání bikalutamidu, ale byly hlášeny i fatální případy (viz bod 4.8). Pokud jsou pozorovány těžké změny, je nutno léčbu bikalutamidem přerušit.

U pacientů, kteří mají objektivní progresi nemoci spolu se zvýšenou PSA, se má uvažovat o ukončení léčby.

Bikalutamid je inhibitor cytochromu P450 (CYP) 3A4. Doporučuje se opatrnost u pacientů, kteří souběžně užívají látky metabolizované cestou CYP 3A4 (viz bod 4.3 a 4.5).

Ve vzácných případech byly u pacientů užívajících bikalutamid v dávce 150 mg hlášeny fotosenzitivní reakce. Pacienty je nutno poučit, aby se během léčby bikalutamidem vyhýbali nadměrnému slunečnímu nebo UV záření, přičemž lze zvážit používání opalovacích krémů. Tam, kde fotosenzitivní reakce přetrvává déle a/nebo je závažná, je nutno zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval

Před zahájením léčby přípravkem Bikalard má 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 terapie může způsobit morfologické změny spermií. Přestože účinek bikalutamidu na morfologii spermií nebyl hodnocen a nebyly hlášeny žádné takové změny u pacientů, kteří dostávali bikalutamid, pacienti a/nebo jejich partnerky mají během léčby a po dobu alespoň 130 dnů po ukončení léčby bikalutamidem používat vhodnou antikoncepci.

Potenciace kumarinových antikoagulačních účinků byla hlášena u pacientů, kteří současně užívali bikalutamid, což může vést ke zvýšení protrombinového času (PT) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Některé případy byly spojeny s rizikem krvácení. Je zapotřebí pečlivě sledovat PT/INR a je třeba zvážit úpravu dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Bikalard obsahuje laktózu

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že R-bikalutamid účinkuje jako inhibitor CYP 3A4 a má slabší inhibiční účinek na aktivitu CYP 2C9, 2C19 a 2D6. I když klinické studie, které využívají antipyryn jako marker aktivity CYP, neprokázaly potenciál pro interakce mezi midazolamem a bikalutamidem, byla po souběžném podávání bikalutamidu po dobu 28 dnů zvýšena průměrná hodnota expozice midazolamu (AUC) až o 80 %. U látek s úzkým terapeutickým indexem může být takový nárůst významný. Proto je souběžné podávání terfenadinu, astemizolu a cisapridu kontraindikováno (viz bod 4.3) a při souběžném užívání cyklosporinu a blokátorů kalciového kanálu je nutná opatrnost. U těchto přípravků může být

potřebné snížení dávek, zejména v případě průkazu zesílení účinku nebo nežádoucích účinků. Je nutno často a pravidelně sledovat plazmatické hladiny cyklosporinu a klinický stav pacienta, a to na počátku podávání bikalutamidu a po jeho ukončení.

Při souběžném podávání látek, které by mohly inhibovat oxidaci bikalutamidu, jako je například ketokonazol nebo cimetidin, je nutná opatrnost. Mohly by zvyšovat plazmatické hladiny bikalutamidu a následně nežádoucí účinky.

Protože androgen-deprivační léčba může prodloužit QT interval, má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Bikalard 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), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

Podle studií *in vitro* bikalutamid může vytěšňovat kumarinové antikoagulancium warfarin z vazebných míst na proteinech. Byly hlášeny zvýšené účinky warfarinu a jiných kumarinových antikoagulancií při současném podávání bikalutamidu. Proto se doporučuje, aby u pacientů, kteří současně užívají přípravek Bikalard a kumarinová antikoagulancia, byl pečlivě sledován PT/INR a upravováno dávkování antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bikalutamid je u žen kontraindikován, nesmí se tedy podávat těhotným ženám ani kojícím matkám.

Fertilita

Během studií na zvířatech bylo pozorováno reverzibilní zhoršení samčí plodnosti (viz bod 5.3). U mužů by se mělo počítat s obdobím snížené fertility nebo infertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by bikalutamid ovlivňoval schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje, nicméně je třeba vzít v úvahu možný vzácný výskyt somnolence a závratí (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto nežádoucí účinky vyskytnou, mají dbát zvýšené opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou rozděleny podle četnosti výskytu na: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Četnost nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	hypersenzitivita, angioedém a urtikárie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	snížené libido, deprese
Cévní poruchy	Časté	návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	intersticiální plicní onemocnění ^c (byly hlášeny i fatální případy)
Gastrointestinální poruchy	Časté	bolest břicha, zácpa, dyspepsie, flatulence, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	hepatotoxicita, žloutenka, zvýšené hladiny transamináz ^a

	Vzácné	selhání jater ^d (byly hlášeny i fatální případy)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	vyrážka
	Časté	alopecie, hirsutismus/obnovení vlasového porostu, suchá kůže ^e , pruritis
	Vzácné	fotosenzitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	gynekomastie a citlivost prsů ^b
	Časté	erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	astenie
	Časté	bolest na hrudi, edém
Poruchy srdce	Není známo	prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Vyšetření	Časté	zvýšení tělesné hmotnosti

a) Jaterní změny jsou jen zřídka závažné a často byly přechodné, odezněly nebo se zlepšily v průběhu léčby nebo po přerušení léčby.

b) U většiny pacientů, kteří užívali 150 mg bikalutamidu jako monoterapii, se objevila gynekomastie a/nebo bolest prsů. Tyto příznaky byly ve studiích považovány za závažné až u 5 % pacientů. Gynekomastie se nemusí po skončení léčby spontánně upravit, zvláště po dlouhodobé léčbě.

c) Vzhledem ke kódovacím konvencím použitých ve studiích EPC byl nežádoucí účinek „suchá kůže“ zaznamenán pod COSTART pojmem „vyrážka“. Proto nelze oddělit četnosti pro 150 mg bikalutamidu, nicméně se předpokládá stejná frekvence pro dávku 50 mg.

d) Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení postmarketingových údajů. Četnost byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku jaterního selhání u pacientů léčených 150 mg bikalutamidu v otevřeném ramenu studií EPC.

e) Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení postmarketingových údajů. Četnost byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku intersticiální pneumonie v randomizované léčebné periodě studií EPC s dávkou 150 mg.

Zvýšené PT/INR: Údaje o kumarinových antikoagulancích interagujících s bikalutamidem byly hlášeny po uvedení přípravku na trh (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

S předávkováním u člověka neexistují žádné zkušenosti. Specifické antidotum při předávkování není známo a léčba má být symptomatická. Dialýza není účinná, protože bikalutamid je ve velké míře vázán na bílkoviny a nevyskytuje se nezměněný v moči. Indikována je obecná podpurná léčba včetně častého sledování vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiandrogeny, ATC kód: L02BB03

Mechanismus účinku

Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen bez jiné endokrinní aktivity. Váže se na divoký typ nebo normální androgenní receptory, aniž by aktivoval expresi genů, a tak inhibuje androgenní stimulaci. Důsledkem inhibice je regrese tumoru prostaty. Přerušení léčby může mít u některých pacientů za následek syndrom z vysazení antiandrogenů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo studováno podávání bikalutamidu v dávce 150 mg při léčbě lokalizovaného (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilého (T3-T4, jakékoli N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastazujícího karcinomu prostaty metodou kombinované analýzy, zahrnující 3 placebem kontrolované dvojité zaslepené studie, jichž se zúčastnilo 8113 pacientů. V těchto studiích byl bikalutamid podáván jako okamžitá hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii (zejména ozařování vnějším svazkem). Při sledování s mediánem 9,7 roku byla u 36,6 % pacientů léčených bikalutamidem a u 38,17 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, zjištěna objektivní progrese onemocnění.

Snížení rizika objektivní progrese onemocnění bylo pozorováno ve většině skupin pacientů, nejzřetelnější však bylo u skupin s nejvyšším rizikem progrese. Proto se lékař může rozhodnout, že optimální strategií pro pacienta s nízkým rizikem progrese onemocnění, zejména při možnosti adjuvantního podávání po radikální prostatektomii, může být odložení hormonální terapie až do objevení známek, že onemocnění progreduje.

Při sledování s mediánem doby 9,7 roku a mortalitou 31,4 % (HR=1,01; 95% interval spolehlivosti 0,94 až 1,09) nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkovém přežití. Při analýze podskupin pacientů však byly pozorovatelné určité trendy.

Přežití bez progrese a celkové údaje o přežití pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním jsou shrnuty v následujících tabulkách:

Tabulka 2

Přežití bez progrese u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčba	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Vyčkávání pod dohledem (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

Celkové přežití u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčba	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Vyčkávání pod dohledem (n=657)	bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapie (n=305)	bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikální	bikalutamid	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %

prostatektomie (n=1719)	150 mg placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %
----------------------------	-------------------	-------	-------	--------	--------

U pacientů s lokalizovaným onemocněním při podávání bikalutamidu v monoterapii nebyly pozorovány významné rozdíly v přežití bez progresu. U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří byli léčeni bikalutamidem jako adjuvantní léčbou, nebyl 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) zjištěn žádný významný rozdíl v celkovém přežití. U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří by jinak byli pod dohledem, byl patrný trend k nižšímu přežití ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo (HR=1,15; 95% CI 1,00 až 1,32). Vzhledem k těmto skutečnostem není považován poměr rizik a léčebného prospěchu při užívání bikalutamidu u pacientů s lokalizovaným onemocněním za příznivý.

Účinnost podávání bikalutamidu v dávce 150 mg v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nemetastazujícím karcinomem prostaty, u kterého byla indikována okamžitá kastrace, byla vyhodnocena zvláště pomocí metaanalýzy dvou studií, zahrnujících 480 dosud neléčených pacientů s karcinomem prostaty bez metastáz (M0). Při 56% mortalitě a mediánu doby následného pozorování 6,3 roku nebyl mezi bikalutamidem a kastrací žádný významný rozdíl v přežití (poměr rizik=1,05 [CI 0,81 až 1,36]); nicméně ekvivalence těchto dvou způsobů léčby nemohla být statisticky potvrzena.

Kombinovaná analýza 2 klinických studií, zahrnující 805 dosud neléčených pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty s očekávanou mortalitou 43 %, prokázala, že léčba bikalutamidem v dávce 150 mg je méně účinná než kastrace, pokud jde o dobu přežití (HR=1,30 [interval spolehlivosti 1,04 – 1,65]). Odhadovaný rozdíl je 42 dnů, při střední době přežití 2 roky.

Bikalutamid je racemát a antiandrogenní účinek má téměř výlučně jeho (R)-enantiomer.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bikalutamid se po perorálním podání dobře vstřebává. Nebyl prokázán signifikantní vliv potravy na biologickou dostupnost bikalutamidu.

Distribuce

Bikalutamid se váže na proteiny (racemát z 96 %, (R)-enantiomer z více než 99 %) a je rozsáhle metabolizován (oxidací a glukuronidací). Metabolity jsou vylučovány stejným dílem ledvinami a žlučí.

Biotransformace

(S)-enantiomer je rychle vylučován ve srovnání s (R)-enantiomerem, jehož poločas plazmatické eliminace činí asi jeden týden.

Po pravidelném denním podávání je plazmatická koncentrace (R)-enantiomeru při porovnání s (S)-enantiomerem přibližně 10krát vyšší vzhledem k jeho dlouhému poločasu eliminace.

Po denní dávce 150 mg dosahuje plazmatická koncentrace (R)-enantiomeru v rovnovážném stavu hodnoty přibližně 22 µg/ml. Z celkového množství cirkulujících plazmatických enantiomerů v rovnovážném stavu je za terapeutický účinek odpovědné 99 % (R)-enantiomeru.

Eliminace

V semeni mužů, kteří užívali bikalutamid v dávce 150 mg, byla nalezena průměrná koncentrace R-bikalutamidu 4,9 µg/ml. Dávka bikalutamidu, která se může přenést sexuálním stykem na ženu, je malá a pohybuje se okolo 0,3 µg/kg. Toto množství je nižší než dávka nutná pro způsobení změn u potomků laboratorních zvířat.

Zvláštní populace

Věk, porucha funkce ledvin nebo lehká až středně těžká porucha funkce jater nemají na farmakokinetiku (R)-enantiomeru vliv. Bylo prokázáno, že plazmatická eliminace (R)-enantiomeru u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je pomalejší.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bikalutamid je u zvířat silný antiandrogen a induktor oxidačních enzymů se smíšenou funkcí. Změny cílových orgánů u zvířat včetně indukce tumoru (Leydigových buněk, štítné žlázy, jater) mají vztah k těmto aktivitám. Indukce enzymů nebyla dosud u člověka pozorována. Atrofie seminiferálních tubulů je predikovaným účinkem třídy antiandrogenů a byl pozorován u všech zkoumaných druhů. Reverze testikulární atrofie se objevila 4 měsíce po dokončení podávání v 6měsíční studii na potkanech (při dávkách přibližně 0,6násobku koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 24 měsících po dokončení dávky nebyla pozorována žádná rekonvalescence u 12měsíční studie u potkanů (při dávkách přibližně 0,9násobek koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 12 měsících opakovaného dávkování u psů (při dávkách přibližně 3krát vyšších než terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg) byl výskyt atrofie varlat stejný jako u psů s kontrolovanou dávkou po 6měsíčním období zotavení. Ve studii fertility (při dávkách přibližně 0,6násobku koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg) měli samci potkanů prodloužený čas k úspěšnému páření bezprostředně po 11 týdnech dávkování; reverze byla pozorována po 7 týdnech bez dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy
krospovidon
povidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva

polyvinylalkohol
makrogol 3000
oxid titaničitý
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC/Al blistr nebo OPA/Al blistr, krabička.
Balení obsahují 30, 60 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s r.o., V Borovičkách 278, 252 26 Kosoř, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/133/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 8. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 8. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 3. 2019