

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bicaluplex 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá tableta obsahuje 50 mg bicalutamidum.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 33,25 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé až téměř bílé bikonvexní potahované tablety, s vyraženým „93“ na jedné straně a „220“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pokročilého karcinomu prostaty v kombinaci s léčbou analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) nebo s chirurgickou kastrací.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži včetně starších pacientů: jedna tableta (50 mg) jednou denně.

Léčba přípravkem Bicaluplex má být zahájena spolu s léčbou analogem LHRH, nebo s chirurgickou kastrací.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater může docházet ke zvýšené akumulaci bicalutamidu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Použití bikalutamidu je kontraindikováno u dětí (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

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

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

Současné podávání terfenadinu, astemizolu nebo cisapridu s bikalutamidem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zahájení léčby má být pod přímým dohledem odborníka.

Bikalutamid je rozsáhle metabolizován v játrech. Údaje ukazují, že jeho eliminace může být pomalejší u osob s těžkou poruchou funkce jater a to může vést ke zvýšené akumulaci bikalutamidu. Proto je při podávání bikalutamidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nutná opatrnost.

Vzhledem k možnosti jaterních změn je třeba zvážit pravidelné testování funkce jater. Většina změn je očekávaná během prvních 6 měsíců léčby bikalutamidem.

Těžké změny na játrech nebo selhání jater bylo pozorováno u bikalutamidu zřídka a fatální výsledky byly hlášeny (viz bod 4.8). Léčba bikalutamidem má být ukončena, pokud jsou změny závažné.

Snížení glukózové tolerance bylo pozorováno u mužů, kteří dostávali LHRH agonisty. To se může projevit jako diabetes nebo ztráta kontroly glykemie u pacientů s již existujícím diabetem. Z tohoto důvodu se u pacientů užívajících bikalutamid v kombinaci s agonisty LHRH doporučuje sledování hladiny krevní glukózy.

Bylo prokázáno, že bikalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP3A4), a proto je třeba dbát opatrnosti při současném podávání s léky, které jsou metabolizovány převážně pomocí CYP3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Bicaluplex 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 zapříčinit morfologické změny spermií. Ačkoliv účinek bikalutamidu na morfologii spermií nebyl hodnocen a žádné takové změny nebyly u pacientů, kteří dostávali bikalutamid, hlášeny, pacienti a/nebo jejich partnerky mají používat vhodnou antikoncepci během léčby bikalutamidem a po dobu 130 dní po jejím skončení.

Potenciace účinků kumarinových antikoagulancií byla hlášena u pacientů léčených současně bikalutamidem. To 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 zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Pomocné látky

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

Nebyly prokázány žádné farmakodynamické ani farmakokinetické interakce mezi bikalutamidem a analogy LHRH.

Podle studií *in vitro* R-bikalutamid je inhibitor CYP 3A4 a má menší inhibiční účinek na CYP 2C9, 2C19 a 2D6.

I když klinické studie, které využívají antipyrin jako marker aktivity cytochromu P450 (CYP), neprokázaly potenciál pro lékové interakce mezi midazolamem a bikalutamidem, byla po souběžném podávání bikalutamidu po dobu 28 dnů zvýšena střední hodnota expozice midazolamu (AUC) až o 80 %. Pro léky s úzkým terapeutickým indexem může být takový nárůst významný.

Proto je souběžné používání terfenadinu, astemizolu a cisapridu kontraindikováno (viz bod 4.3) a při souběžném podávání bikalutamidu s léky jako jsou cyklosporin a blokátory kalciového kanálu je nutná opatrnost. U těchto léků může být potřebné snížení dávek, zejména v případě průkazu zesílení účinku nebo nežádoucích účinků. U cyklosporinu je doporučeno, aby byly plazmatické koncentrace a klinický stav po zahájení nebo ukončení terapie bikalutamidem důkladně monitorovány.

Při souběžném předepisování bikalutamidu s dalšími léky, které mohou inhibovat jeho oxidaci, například s cimetidinem a ketokonazolem, je nutná opatrnost. To by mohlo vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím bikalutamidu, které by mohly teoreticky vést ke zvýraznění výskytu nežádoucích účinků.

In vitro studie ukázaly, že bikalutamid může vytěšňovat kumarinové antikoagulans warfarin z jeho vazebných míst na proteinech. Byl hlášen zvýšený účinek warfarinu a dalších kumarinových antikoagulancií podávaných souběžně s bikalutamidem. Proto se u pacientů, kterým je podáván bikalutamid souběžně s kumarinovými antikoagulancií, doporučuje pečlivé sledování PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Bicaluplex 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

Těhotenství

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

Kojení

Podávání bikalutamidu je během kojení kontraindikováno.

Fertilita

Vratná porucha samčí fertility byla pozorována ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). U mužů je třeba počítat s obdobím subfertility nebo infertility. Bikalutamid může způsobovat morfologické změny spermatozoí. Pacienti a/nebo jejich partnerky mají používat vhodnou antikoncepci během léčby bikalutamidem a po dobu 130 dní po jejím skončení (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by bikalutamid narušoval schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek však občas může způsobovat ospalost. Pacienti, u kterých se vyskytnou nežádoucí účinky ovlivňující schopnost řídit a obsluhovat stroje, musí být opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

V tomto bodě jsou nežádoucí účinky definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi 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	Velmi časté	Závratě
	Časté	Somnolence
Srdeční poruchy	Časté	Infarkt myokardu (byly hlášeny fatální případy) ⁴ , srdeční selhání ⁴
	Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4 and 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění ⁵ (byly hlášeny fatální případy)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha Zácpa

		Nauzea
	Časté	Dyspepsie Flatulence
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita, žloutenka, hypertransaminasemie ¹
	Vzácné	Jaterní selhání ² (byly hlášeny fatální případy)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Alopecie Hirsutismus/opětovný růst vlasů Suchá kůže Svědění Vyrážka
	Vzácné	Fotosensitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Gynekomastie a citlivost prsů ³
	Časté	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie Edém
	Časté	Bolest na hrudi
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti

¹ Jaterní změny jsou vzácně závažné, často byly přechodné a vymizely či se zlepšily s pokračující léčbou nebo po ukončení léčby.

² Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení postmarketingových údajů. Frekvence byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku jaterního selhání u pacientů léčených 150 mg bicalutamidu v otevřeném ramenu studií EPC.

³ Současná kastrace je může zmenšit.

⁴ Pozorováno ve farmakoepidemiologické studii s LHRH agonisty a antiandrogeny, které byly užívány k léčbě karcinomu prostaty. Zvýšené riziko se ukázalo, pokud byl bicalutamid 50 mg užíván v kombinaci s LHRH agonisty, ale žádné riziko nebylo zjevné, pokud byl bicalutamid 150 mg užíván jako monoterapie k léčbě rakoviny prostaty.

⁵ Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení postmarketingových údajů. Frekvence byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku intersticiální pneumonie v randomizované léčebné periodě studií EPC s dávkou 150 mg.

Zvýšení PT/INR: po uvedení přípravku 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

4.9 Předávkování

S předávkováním u člověka neexistují žádné zkušenosti. Neexistuje specifické antidotum; léčba má být symptomatická.

Dialýza nemusí pomoci, protože bikalutamid je výrazně vázán na proteiny a není vylučován nezměněný v moči.

Indikována je obecná podpůrná 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 receptory pro androgeny, aniž by aktivoval expresi genů, a tak inhibuje androgenní stimulaci. Důsledkem inhibice je regrese tumoru prostaty. Přerušeni léčby může mít klinicky u podskupiny pacientů za následek syndrom z vysazení antiandrogenů.

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 klinicky významný vliv potravy na biologickou dostupnost.

Distribuce

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

Biotransformace

(S)-enantiomer se v porovnání s (R)-enantiomerem rychle vylučuje. Poločas plazmatické eliminace (R)-enantiomeru je přibližně jeden týden.

Po pravidelném denním podávání bikalutamidu se (R)-enantiomer v plazmě přibližně 10násobně akumuluje vzhledem k jeho dlouhému poločasu eliminace.

Při pravidelném denním podávání 50 mg bikalutamidu je pozorována plazmatická koncentrace (R)-enantiomeru v rovnovážném stavu přibližně 9 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 bicalutamid 150 mg, nalezena průměrná koncentrace (R)-bicalutamidu 4,9 µg/ml. Množství bicalutamidu, které se může přenést pohlavním stykem na ženu, je malé a extrapolací se může rovnat přibližně 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 těžkou poruchou funkce jater. Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je (R)-enantiomer eliminován z plazmy pomaleji.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bicalutamid působí jako účinný antiandrogen. Očekávané farmakologické účinky antiandrogenů pozorované ve studiích na zvířatech zahrnují atrofii prostaty a semenných váčků, benigní tumory z Leydigových buněk (u potkanů) a hypertrofii kůry nadledvin.

Bicalutamid je u zvířat induktorem oxidázy se smíšenou funkcí a hypertrofie štítné žlázy, adenom (u potkanů) a hepatocelulární karcinom (u samců myši) jsou toho důsledkem. Indukce enzymu nebyla u člověka pozorována. Atrofie semenotvorných kanálků patří k předpokládaným účinkům antiandrogenů a byla pozorována u všech zkoumaných živočišných druhů. K úplnému zotavení testikulární atrofie došlo 4 měsíce po ukončení podávání v 6měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 1,5 nebo 0,6násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg, resp. 150 mg). Žádné zotavení nebylo pozorováno po 24 týdnech po ukončení podávání ve 12měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 2 nebo 0,9násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg, resp. 150 mg). Po 12 měsících opakovaného podávání u psů (při dávkách rovnajících se přibližně 7 nebo 3násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg, resp. 150 mg) byl po 6měsíční rekonvalescenci výskyt testikulární atrofie u psů s dávkou a u kontrolních psů stejný. Ve studii fertility (při dávkách rovnajících se přibližně 1,5 nebo 0,6násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 50 mg, resp. 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:

Mikrokrystalická celulóza

Povidon 40

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-lauryl-sulfát

Monohydrát laktosy

Bezvodý koloidní oxid křemičitý

Magnesium stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa

Polydextrosa

Oxid titaničitý
Makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVdC/Al blistr, papírová krabička.
Balení obsahují 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/411/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.11.2005
Datum posledního prodloužení registrace: 14.1.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 5. 2022