

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Bicalutamid-Teva 50 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg bicalutamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 33,25 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až sivobiele bikonvexné filmom obalené tablety s označením „93“ na jednej strane a „220“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pokročilého karcinómu prostaty v kombinácii s liečbou analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) alebo s chirurgickou kastráciou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži vrátane starších: jedna tableta (50 mg) jedenkrát denne.

Liečba Bicalutamidom-Teva 50 mg sa má začať v rovnakom čase ako liečba analógom LHRH alebo chirurgická kastrácia.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa môže vyskytnúť zvýšená kumulácia liečiva (pozri časť 4.4).

*Pediatrická populácia*

Bicalutamid je kontraindikovaný na použitie u detí (pozri časť 4.3).

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Bikalutamid je kontraindikovaný u žien a u detí (pozri časť 4.6).

Súbežné podávanie terfenadínu, astemizolu a cisapridu s Bicalutamidom-Teva 50 mg je kontraindikované (pozri časť 4.5).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Úvodná liečba musí byť pod prísnyim dohľadom špecialistu.

Bikalutamid sa v rozsiahlej miere metabolizuje v pečeni. Z údajov je zrejmé, že jeho vylučovanie môže byť pomalšie u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene a to môže viesť k zvýšenej kumulácii bikalutamidu. Z tohto dôvodu sa má Bicalutamid-Teva 50 mg používať s opatnosťou u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene.

Je potrebné zvážiť pravidelné kontroly funkcie pečene kvôli možným zmenám hodnôt pečeňových testov. Väčšina zmien sa očakáva, že nastane v prvých 6 mesiacoch liečby Bicalutamidom-Teva 50 mg.

Ťažké hepatálne zmeny a hepatálne zlyhanie sa pozorovali zriedkavo s bikalutamidom a boli hlásené fatálne následky (pozri časť 4.8). Ak dôjde k závažným zmenám, má sa liečba Bicalutamidom-Teva 50 mg ukončiť.

Zníženie glukózovej tolerancie bolo pozorované u mužov, ktorí dostávali LHRH agonisty. To sa môže prejaviť ako diabetes alebo strata kontroly glykémie u pacientov s už existujúcim diabetom. Z tohto dôvodu sa u pacientov užívajúcich Bicalutamid-Teva 50 mg v kombinácii s agonistami LHRH odporúča sledovanie hladín glukózy v krvi.

Ukázalo sa, že bikalutamid inhibuje cytochróm P450 (CYP3A4), preto pri súbežnom podávaní s liečivami metabolizovanými prevažne enzýmom CYP3A4 je potrebná zvýšená opatnosť (pozri časť 4.3 a 4.5).

Androgénna deprivácia môže vyvolať predĺženie intervalu QT.

Pred začatím liečby Bicalutamidom-Teva 50 mg u pacientov s anamnézou alebo rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5) by mal lekár zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálu *Torsade de pointes*.

Antiandrogénová terapia môže spôsobiť morfológické zmeny spermií. Hoci vplyv bikalutamidu na morfológiu spermií nebol vyhodnotený a neboli hlásené žiadne takéto zmeny u pacientov, ktorí dostávali bikalutamid, pacienti a/alebo ich partneri by mali používať adekvátnu antikoncepciu počas a po 130 dňoch po liečbe bikalutamidom.

Potenciácia kumarínových antikoagulačných účinkov bola hlásená u pacientov, ktorí sa súbežne liečili bikalutamidom, čo môže viesť k zvýšeniu protrombínového času (PT) a medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Niektoré prípady boli spojené s rizikom krvácania. Je potrebná starostlivá kontrola PT/INR a má sa zvážiť úprava dávkovania antikoagulancií (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Pomocné látky

##### *Laktóza*

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na tabletu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Medzi bicalutamidom a analógmi LHRH sa nepreukázali žiadne farmakodynamické alebo farmakokinetické interakcie.

Štúdie *in vitro* preukázali, že R-bicalutamid je inhibítorom CYP 3A4 a v menšej miere inhibuje aktivitu CYP 2C9, 2C19 a 2D6.

Aj keď sa v klinických štúdiách, ktoré používali antipyrín ako marker aktivity cytochómu P450 (CYP), nepreukázal dôkaz o možných liekových interakciách s bicalutamidom, po súbežnom podávaní bicalutamidu počas 28 dní bola priemerná expozícia (AUC) midazolamom zvýšená až o 80 %. Pri liekoch s úzkym terapeutickým indexom by takéto zvýšenie mohlo byť závažné. Preto je súbežné podávanie terfenadínu, astemizolu a cisapridu kontraindikované (pozri časť 4.3) a je potrebná opatrnosť pri súčasnom podávaní bicalutamidu s látkami, ako sú cyklosporín a blokátory kalciových kanálov. Môže byť potrebné zníženie dávkovania týchto liečiv, hlavne ak sa prejavuje zosilnený alebo nežiaduci účinok lieku. Pri cyklosporíne sa po začatí alebo prerušení liečby bicalutamidom odporúča starostlivé sledovanie plazmatických koncentrácií a klinického stavu pacienta.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Bicalutamidu-Teva 50 mg v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu inhibovať oxidáciu liečiva, napr. cimetidín a ketokonazol. Teoreticky to môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií bicalutamidu, čo môže viesť k zvýšenému výskytu vedľajších účinkov.

Štúdie *in vitro* ukázali, že bicalutamid môže vytesňovať kumarínové antikoagulancium, warfarín, z väzobných miest na proteíny. Počas súbežného podávania s bicalutamidom boli hlásené zvýšené účinky warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií. Preto sa odporúča, ak je Bicalutamid-Teva 50 mg podávaný pacientom, ktorí súbežne dostávajú kumarínové antikoagulancia, starostlivo sledovať PT/INR a zvážiť dávkovanie antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vzhľadom k tomu, že liečba metódou androgénnej deprivácie môže predlžovať interval QT, súbežné používanie bicalutamidu s liekmi, ktoré predlžujú QT interval alebo s liekmi schopnými vyvolať *torsade de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiarytmiká, metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď. by mali byť starostlivo vyhodnotené (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Bicalutamid je kontraindikovaný u žien a nesmie sa podávať tehotným ženám.

### Dojčenie

Bicalutamid je kontraindikovaný v priebehu dojčenia.

### Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa pozorovalo reverzibilné poškodenie mužskej fertility (pozri časť 5.3). Obdobie subfertility alebo neplodnosti by sa malo predpokladať u človeka. Bicalutamid môže spôsobiť morfológické zmeny v spermiiach. Pacienti a/alebo ich partneri by mali počas liečby bicalutamidom a 130 dní po nej používať primeranú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nie je pravdepodobné, že bikalutamid ovplyvňuje schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak je treba poznamenať, že príležitostne sa môže vyskytnúť somnolencia. Opatrnosť je potrebná u všetkých postihnutých pacientov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V tejto časti sú nežiaduce účinky definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $\leq 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $\leq 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $\leq 1/10\ 000$ ), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca udalosť
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitivita, angioedém a urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté	Znížené libido, depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závrat
	Časté	Somnolencia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Infarkt myokardu (boli zaznamenané smrteľné prípady) <sup>4</sup> , zlyhanie srdca <sup>4</sup>
	Neznáme	Predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	Veľmi časté	Nával horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Intersticiálna choroba pľúc <sup>5</sup> (boli zaznamenané smrteľné prípady)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Abdominálna bolesť, zápcha, nauzea
	Časté	Dyspepsia, flatulencia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatotoxicita, žltacka, zvýšenie hladín transamináz <sup>1</sup>
	Zriedkavé	Zlyhanie pečene <sup>2</sup> (boli zaznamenané smrteľné prípady)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alopécia, hirsutizmus/obnovenie rastu vlasov, suchá koža, pruritus, vyrážka
	Zriedkavé	Fotosenzitívna reakcia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi časté	Gynekomastia a citlivosť prsníkov <sup>3</sup>
	Časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia, edémy
	Časté	Bolesť na hrudi
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Prírastok telesnej hmotnosti

<sup>1</sup> Hepatálne zmeny sú v zriedkavých prípadoch závažného charakteru a často išlo o prechodné zmeny, ktoré odzneli alebo sa zlepšili s pokračujúcou liečbou alebo po prerušení liečby.

<sup>2</sup> Uvedené ako nežiaduca reakcia na liek po posúdení údajov získaných po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe výskytu zlyhania pečene ako nežiaducej udalosti hlásenej u pacientov liečených bikalutamidom v otvorenej fáze štúdií EPC (Early Prostate Cancer) so 150 mg dávkou.

<sup>3</sup> Môže byť zmiernené súbežnou kastráciou.

<sup>4</sup> Pozorované vo farmakoepidemiologickej štúdií LHRH agonistov a antiandrogénov užívaných na liečbu rakoviny prostaty. Riziko sa zdalo byť zvýšené pri užívaní 50 mg bikalutamidu v kombinácii s LHRH agonistami, ale zvýšenie rizika nebolo zjavné pri užívaní 150 mg bikalutamidu ako monoterapia liečby rakoviny prostaty.

<sup>5</sup> Uvedené ako nežiaduca reakcia na liek po posúdení údajov získaných po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe výskytu interstínálnej pneumónie ako nežiaducej udalosti hlásenej v období náhodne pridelennej liečby v štúdiách EPC so 150 mg dávkou.

Zvýšenie PT/INR: Údaje o kumarínových antikoagulanciách interagujúcich s bikalutamidom boli hlásené v postmarketingovom sledovaní (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

U ľudí nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním. Neexistuje žiadne špecifické antidotum; liečba má byť symptomatická. Dialýza nemusí byť prospešná, pretože bikalutamid sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny a do moča neprechádza v nezmenenej forme. Je indikovaná všeobecná podporná starostlivosť vrátane častého monitorovania vitálnych funkcií.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: anti-androgény

ATC kód: L02BB03

#### Mechanizmus účinku

Bikalutamid je nesteroidný anti-androgén, ktorý nevykazuje žiadnu ďalšiu endokrinnú aktivitu. Viaže sa na androgénne receptory bez aktivácie génovej expzie, a tým inhibuje androgénnu stimuláciu. Výsledkom tejto inhibície je regresia nádoru prostaty. U časti pacientov sa prerušenie liečby bikalutamidom klinicky môže prejavovať syndrómom z vysadenia antiandrogénu.

Bikalutamid je racemát, ktorého antiandrogénny účinok, sa vyskytuje takmer výlučne vo forme (R)-enantioméru.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Bikalutamid sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva. Neexistuje žiadny dôkaz o klinicky významnom vplyve jedla na biologickú dostupnosť.

#### Distribúcia

Bikalutamid sa silno viaže na proteíny (racemát 96 %, (R)-enantiomér > 99 %) a je výrazne metabolizovaný (oxidáciou a glukuronidáciou): jeho metabolity sa vylučujú obličkami a žľou v približne rovnakom podiele.

#### Biotransformácia

(S)-enantiomér sa v porovnaní s (R)-enantiomérom rýchlo vylučuje, (R)-enantiomér má plazmatický polčas eliminácie približne 1 týždeň.

Pri dennom podávaní bikalutamidu dochádza približne k 10-násobnej akumulácii (R)-enantioméru v plazme v dôsledku jeho dlhého polčasu.

Počas denného podávania 50 mg dávok bikalutamidu sa pozorujú rovnovážne plazmatické koncentrácie (R)-enantioméru približne 9 mikrogramov/ml. V rovnovážnom stave tvorí (R)-enantiomér, ako hlavná účinná zložka, 99 % z celkového množstva enantiomérov v cirkulácii.

#### Eliminácia

V klinickej štúdií bola priemerná koncentrácia R-bikalutamidu v semene mužov užívajúcich 150 mg bikalutamidu 4,9 mikrogramov/ml. Množstvo bikalutamidu, ktoré sa potenciálne môže dostať do organizmu partnerky pri pohlavnom styku je nízke a zodpovedá približne 0,3 mikrogramu/kg. Toto množstvo je nižšie ako je množstvo potrebné na vyvolanie zmien u mláďat laboratórnych zvierat.

#### Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika (R)-enantioméru nie je ovplyvňovaná vekom, poruchou funkcie obličiek ani miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Bolo preukázané, že u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je (R)-enantiomér eliminovaný z plazmy pomalšie.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Bikalutamid je silný androgén a induktor oxidázy so zmiešanou funkciou u zvierat. Očakávané farmakologické účinky antiandrogénov pozorované v štúdiách na zvieratách zahŕňajú nasledujúce: atrofia prostaty a semenných vezikúl, benigne nádory Leydigových buniek (potkany) a hypertrofia kôry nadobličiek.

Bikalutamid je induktor oxidázy so zmiešanou funkciou u zvierat a dôsledkom toho je hypertrofia štítnej žľazy a adenóm (potkan) a hepatocelulárny karcinóm (samce myši). Indukcia enzýmov nebola u ľudí pozorovaná. U všetkých skúmaných druhov sa pozorovala atrofia semenotvorných kanálikov a predpokladá sa, že sa jedná o skupinový účinok antiandrogénov. Úplný zvrät testikulárnej atrofie sa pozoroval 4 mesiace po ukončení podávania v 6-mesačnej štúdií s potkanmi (pri dávkach približne 1,5 alebo 0,6 -násobku ľudských terapeutických koncentrácií pri odporúčanej dávke 50 mg alebo 150 mg). Po 24 týždňoch od dokončenia dávkovania v 12-mesačnej štúdií na potkanoch (pri dávkach približne 2 alebo 0,9 - násobku ľudských koncentrácií pri odporúčanej dávke pre ľudí 50 mg alebo 150 mg) sa nepozorovalo žiadne zotavenie. Po 12 mesiacoch opakovaného dávkovania u psov (pri dávkach približne 7 alebo 3 -násobku ľudských terapeutických koncentrácií pri odporúčanej dávke pre ľudí 50 mg alebo 150 mg) bol výskyt testikulárnej atrofie rovnaký u dávkovaných a kontrolných psov po 6 mesiacoch zotavenia. V štúdií plodnosti (pri dávkach približne 1,5 alebo 0,6 -násobku ľudských terapeutických koncentrácií pri odporúčanej dávke pre ľudí 50 mg alebo 150 mg) samcov potkanov došlo k zvýšeniu času na úspešné párenie ihneď po 11 týždňoch podávania; po 7 týždňoch mimo dávky sa pozorovalo zvrátenie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza  
Povidón  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Laurylsíran sodný  
Laktóza, monohydrát  
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
Stearát horečnatý

#### Obal:

Hypromelóza  
Polydextróza  
Oxid titaničitý  
Makrogol 4000

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadný PVC/PVdC/Al blister, papierová škatuľa.  
20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 a 100 filmom obalených tabliet  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,  
Bratislava, Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0162/07-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. mája 2007  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. júna 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Jún 2022