

Sp.zn. sukls199099/2014

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Binabic 150 mg, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje bicalutamidum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 188,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 10,5 mm, na jedné straně půlící rýha.

Půlící rýha má pouze usnadnit dělení pro snazší polykání, nikoli za účelem dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Binabic 150 mg je indikován buď jako samostatná léčba nebo jako adjuvantní léčba po radikální prostatektomii nebo radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresse nemoci (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži včetně starších pacientů: jedna potahovaná tableta 150 mg jednou denně.

Přípravek Binabic má být bez přerušování užíván minimálně po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění.

Pediatrická populace

Přípravek Binabic 150 mg není určen k léčbě dětí a dospívajících.

Porucha funkce ledvin: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná.

Porucha funkce jater: U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není zapotřebí úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater může docházet ke zvýšenému hromadění léčivé látky (viz bod 4.4).

Způsob podání

Způsob podání: perorální.

Doporučuje se spolknout tabletu celou a po polknutí zapít tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Binabic 150 mg je kontraindikován u žen a dětí (viz bod 4.6).

Binabic 150 mg je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Binabic 150 mg nesmí být podáván současně s terfenadinem, astemizolem anebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba má být zahájena pod přímým dohledem specializovaného lékaře.

Bikalutamid je metabolizován převážně v játrech. Výsledky klinického výzkumu ukazují, že vylučování bikalumatidu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být zpomaleno, což může vést ke zvýšenému hromadění přípravku v organismu. Proto u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater má být bikalutamid používán s opatrností.

Mají být prováděna opakovaná kontrolní vyšetření, tak aby byly včas odhaleny případné změny jaterních funkcí. Očekává se, že změny se ve většině případů vyskytnou v průběhu prvních 6 měsíců léčby bikalutamidem.

Závažné jaterní změny byly při léčbě bikalutamidem pozorovány vzácně (viz bod 4.8.), hlášeny byly i fatální případy. V těchto případech je nutné léčbu přerušit.

V případě prokazatelné progresse onemocnění při léčbě bikalutamidem, včetně zvýšení hodnot PSA, má být zváženo ukončení jeho dalšího podávání.

Bylo zjištěno, že bikalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP 3A4), proto je zapotřebí opatrnost při souběžném podávání léčivých přípravků metabolizovaných převážně prostřednictvím CYP 3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Binabic 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).

Přípravek Binabic 150 mg obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že R-enantiomer bikalutamidu působí především jako inhibitor CYP3A4, se slabším inhibičním účinkem na aktivitu izoenzymů CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Klinické studie s antipyrinem jako markerem aktivity cytochromu P450 neprokázaly interakční potenciál bikalutamidu, avšak střední expozice (AUC) midazolamu se zvýšila téměř o 80 % při současném podávání bikalutamidu po dobu 28 dní. U přípravků s úzkým terapeutickým indexem, může být takový nárůst klinicky významný. Z tohoto důvodu je kontraindikováno podávání

bikalutamidu současně s terfenadinem, astemizolem a cisapridem (viz bod 4.3) a zvýšené opatrnosti je zapotřebí při současném podávání bikalutamidu s přípravky jako je cyklosporin anebo inhibitory kalciových kanálů. Pokud dojde k projevům zvýšeného účinku nebo navýšení nežádoucích účinků těchto látek, je zapotřebí snížit jejich dávkování. U pacientů užívajících cyklosporin se doporučuje pečlivá kontrola jeho plazmatických hladin a klinického stavu pacienta při zahájení a při ukončení léčby bikalutamidem.

Při současném podávání bikalutamidu s léčivými přípravky, které mohou inhibovat oxidační pochody v játrech, například ketokonazolem nebo cimetidinem, je zapotřebí zvýšené opatrnosti. Inhibice oxidačních pochodů by mohla zvýšit plazmatické hladiny bikalutamidu, což by teoreticky mohlo vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Studie *in vitro* prokázaly, že bikalutamid může vytěšňovat warfarin (kumarinové antikoagulans), z jeho vazby na bílkovinu. Proto se po zahájení léčby bikalutamidem u pacientů, kteří již užívají kumarinová antikoagulancia, doporučuje pečlivá kontrola hodnot protrombinového času.

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že bikalutamid ovlivňuje schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně je třeba poznamenat, že se může příležitostně vyskytnout somnolence (viz bod 4.8). Tito pacienti mají dávat zvýšený pozor.

4.8 Nežádoucí účinky

V tomto bodě jsou nežádoucí účinky definovány následovně: 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 $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

TAB. 1: Frekvence nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita Angioedém Kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Snížené libido Deprese

Poruchy nervového systému	Časté	Závrať 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 (hlášeny byly i fatální případy)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha Zácpa Dyspepsie Flatulence Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita Žloutenka Zvýšená hladina transamináz ^a
	Vzácné	Jaterní selhání ^d (hlášeny byly i fatální případy)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka
	Časté	Alopecie Hirsutismus/opětovný růst vlasů Suchost kůže ^c Svědění
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsou	Velmi časté	Gynekomastie a citlivost prsů ^b
	Časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Asténie
	Časté	Bolest na hrudi Edém
Vyšetření	Časté	Nárůst hmotnosti

- a. Jaterní změny byly vzácně závažné, často byly přechodné a vymizely či zlepšily se s pokračující terapií nebo po ukončení terapie.
- b. Většina pacientů, kteří užívali bikalutamid 150 mg v monoterapii, zaznamenala gynekomastii a/nebo bolest prsů. Ve studiích byly tyto symptomy považovány za závažné až u 5 % pacientů. Gynekomastie nemusí spontánně ustoupit po ukončení léčby, zejména pokud byla léčba dlouhodobá.

- c. Vzhledem ke kódovací konvenci studií EPC byla nežádoucí účinek "suchost kůže" kódován pod termínem COSTART "vyrážka". Proto nelze stanovit samostatné určení frekvence pro dávku 150 mg bikalutamidu a předpokládá se stejná frekvence jako u dávky 50 mg.
- d. Uvedeno jako nežádoucí účinek po revizi postmarketingových údajů. Frekvence byla určena na základě výskytu hlášených nežádoucích účinků jaterního selhání u pacientů léčených otevřeně bikalutamidem ve studiích EPC s dávkou 150 mg.
- e. Uvedeno jako nežádoucí účinek po revizi postmarketingových údajů. Frekvence byla určena na základě výskytu hlášených nežádoucích účinků intersticiální pneumonie u pacientů léčených během randomizovaného období léčby ve studiích EPC s dávkou 150 mg.

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 hlášen žádný případ předávkování. Neexistuje žádné specifické antidotum, léčba případného předávkování má být symptomatická. Dialýza nemusí být účinná vzhledem k tomu, že bikalutamid vykazuje vysokou míru vazby na bílkoviny a v moči se jako volný a nezměněný nenachází. Je indikována celková podpurná léčba s častou kontrolou základních životních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté hormonů a příbuzná léčiva, antiandrogeny.

ATC skupina: L02BB03

Mechanismus účinku

Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen, který nemá žádnou další endokrinní aktivitu. Váže se na androgenní receptory, bez schopnosti aktivovat expresi genů, a tím inhibuje androgenní stimulaci. Výsledkem inhibice je regrese nádorů prostaty. Přerušeni léčby bikalutamidem může u některých pacientů vést ke vzniku syndromu z vysazení antiandrogenu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bikalutamid 150 mg byl hodnocen v léčbě pacientů s lokalizovaným (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilým (T3-T4, jakékoliv N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastazujícím karcinomem prostaty v kombinované analýze 3 placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií, provedených celkem s 8113 pacienty, u kterých byl bikalutamid podáván jako okamžitá hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba po radikální prostatektomii nebo radioterapii (primární ozařování zevním zdrojem). Medián sledování pacientů ve studiích byl 7,4 roku. Při léčbě bikalutamidem vykazovalo progresi onemocnění 27,4% pacientů ve srovnání s 30,7% v případě pacientů léčených placebem.

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

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

Přehled výsledků hodnocení přežití bez progresy onemocnění a celkové doby přežití na základě Kaplan-Meierových odhadů pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním jsou shrnuty v následujících tabulkách.

TAB. 1 Podíl pacientů s lokálně pokročilým onemocněním v průběhu času dle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Pečlivé sledování (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%

TAB. 2 Celkové přežití u lokálně pokročilého onemocnění dle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Pečlivé sledování (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 prostatektomie (n=1719)	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, léčených samotným bikalutamidem, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v době přežití bez progresy onemocnění.

Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití u pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří užívali bikalutamid jako adjuvantní terapii po radioterapii (HR=0,98; 95% CI 0,80 až 1,20) či 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 též pozorován trend ke snížení přežití v porovnání s pacienty užívajícími placebo (HR=1,15; 95% CI 1,00 až

1,32). Vzhledem k tomu není poměr přínosu a rizika u použití bikalutamidu u pacientů s lokalizovaným onemocněním považován 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, a to ve dvou studiích u 480 dříve neléčených pacientů s nemetastatickým (M0) karcinomem prostaty. Při 56% mortalitě a mediánu sledování 6,3 roku nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi bikalutamidem a kastrací z hlediska přežití (poměr rizika = 1,05 [CI 0,81 až 1,36]); ekvivalenci obou druhů léčby však nebylo možno potvrdit statisticky.

V kombinované analýze 2 studií u 805 dříve neléčených pacientů s metastatickým (M1) onemocněním při 43 % mortalitě bylo prokázáno, že bikalutamid v dávce 150 mg je méně účinný než kastrace z hlediska doby přežití (poměr rizik = 1,30 [CI 1,04 až 1,65]), s numerickým rozdílem v odhadovaném času do úmrtí 42 dnů (6 týdnů) při mediánu sledování 2 roky. Bikalutamid je racemát jehož antiandrogenní účinek je téměř výlučně spojen s jeho (R)-enantiomerem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bikalutamid se po perorálním podání dobře vstřebává. Nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv potravy na biologickou dostupnost bikalutamidu.

Distribuce

(S)-enantiomer bikalutamidu je vylučován rychle ve srovnání s jeho (R)-enantiomerem. Poločas plazmatické eliminace (R)-enantiomeru činí přibližně 1 týden.

Při déletrvajícím podávání bikalutamidu v dávce 150 mg jednou denně je koncentrace (R)- enantiomeru v plazmě ve srovnání s (S)- enantiomerem přibližně desetinásobná, což je způsobeno jeho dlouhým eliminačním poločasem.

Dávkování bikalutamidu 150 mg denně navodí ustálenou koncentraci (R)-enantiomeru v hodnotě přibližně 22 mikrogramů/ml. Z celkového počtu enantiomerů přítomných v plazmě v rovnovážném stavu připadá 99 % na (R)- enantiomer, který má dominantní podíl na léčebném efektu.

Biotransformace a eliminace

Farmakokinetika (R)-enantiomeru není ovlivněna věkem, poruchou funkce ledvin ani mírnou či středně těžkou poruchou funkce jater. Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je vylučování (R)-enantiomeru z plasmy zpomaleno.

Bikalutamid se z velké míry váže na bílkoviny: (racemát z 96 %, (R)-enantiomer z více než 99 %) a je cestou oxidace a glukuronidace rychle metabolizován: Jeho metabolity jsou přibližně stejným dílem vylučovány ledvinami a žlučí.

V klinické studii byla ve spermatu mužů, kteří užívali bikalutamid v dávce 150 mg, zjištěna průměrná koncentrace (R)-enantiomeru v hodnotě 4,9 mikrogramů/ml. Množství bikalutamidu, která se případně může při pohlavním styku přenést na ženu, je malé a pohybuje se okolo 0,3 mikrogramů/kg, což je menší než množství nezbytné pro vyvolání změn u potomků laboratorních zvířat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bikalutamid působí u zvířat jako účinný antagonist androgenních receptorů a induktor oxidáz se smíšenou funkcí. Změny v cílových orgánech včetně indukce tumoru (Leydigovy buňky, štítná žláza, játra) u zvířat jsou zjevně spojeny s těmito účinky. Indukce enzymů nebyla u člověka pozorována a žádný z těchto účinků nemá prokazatelně vztah k léčbě pacientů s karcinomem prostaty.

Atrofie semenotvorných kanálků patří k očekávaným účinkům antiandrogenů a byla pozorována u všech zkoumaných živočišných druhů. Ve studii hodnotící toxicitu bikalutamidu došlo k úplnému zotavení testikulární atrofie, vyvolané u pokusných potkanů 12 měsíčním podáváním bikalutamidu, po 24 týdnech od ukončení léčby. V reprodukčních studiích bylo funkční zotavení patrné již 7 týdnů po ukončení 11 týdenního podávání. Období snížené plodnosti či úplné neplodnosti lze předpokládat při léčbě bikalutamidem i u mužů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy,

Povidon K-25

Sodná sůl karboxymethyl škrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Potahová soustava Opadry OY-S-9622 bílá:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 28, 30, 98 potahovaných tablet v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ONCOGENERIKA Sp. z.o.o
ul. Krzywickiego 5/7
02-078 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/570/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.12.2008/ 19.11.2013

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

22.1.2015