

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamida Pentafarma, 150 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 150 mg bicalutamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 186,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Białe, okrągłe dwuwypukłe tabletkę powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Bicalutamida Pentafarma 150 mg jest wskazany do stosowania w monoterapii lub jako lek wspomagający przy radykalnej prostatektomii lub radioterapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z wysokim ryzykiem progresji choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni włącznie z pacjentami w podeszłym wieku:

Jedna tabletkę 150 mg raz na dobę.

Droga podania: doustna

Tabletkę należy przyjmować w trybie ciągłym przez co najmniej dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby.

Zaburzenie czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak jest doświadczeń w stosowaniu bicalutamidu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Może dojść do kumulacji tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

Lek Bicalutamida Pentafarma nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Bicalutamida Pentafarma 150 mg jest przeciwwskazany dla kobiet i dzieci.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1..

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie leku Bicalutamida Pentafarma z terfenadyną, astemizolem lub cisaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod bezpośrednim nadzorem specjalisty, a następnie pacjenci powinni być objęci regularną obserwacją.

Bikalutamid jest metabolizowany w wątrobie. Badania naukowe sugerują, że eliminacja bikalutamidu może być spowolniona u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, co może prowadzić do narastającej kumulacji bikalutamidu w organizmie. W związku z tym bikalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby.

W rzadkich przypadkach obserwowano poważne zmiany w wątrobie przy leczeniu bikalutamidem (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia poważnych zmian należy przerwać podawanie bikalutamidu.

Konieczne jest okresowe kontrolowanie czynności wątroby w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń. Oczekuje się, że większość przypadków wystąpi w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia bikalutamidem.

Z uwagi na brak doświadczeń w stosowaniu bikalutamidu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy go stosować u tych pacjentów tylko z zachowaniem ostrożności.

Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności serca u pacjentów z chorobami serca.

Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego leczeni bikalutamidem w monoterapii:

Należy rozważyć przerwanie leczenia bikalutamidem u pacjentów z obiektywną progresją choroby i jednoczesnym wzrostem wartości PSA.

Wykazano, że bikalutamid hamuje cytochrom P450 (CYP 3A4), w związku z czym należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP 3A4, patrz punkty 4.3 i 4.5.

Lek ten zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji laktozy, niedoborem laktazy Lappa czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istnienia żadnych interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych pomiędzy bikalutamidem i analogami LHRH.

Badania *in vitro* wykazały, że enancjomer R bikalutamidu jest inhibitorem CYP 3A4, wykazuje też słabsze działanie hamujące aktywność CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Chociaż badania *in vitro* wskazują na możliwość hamowania przez bikalutamid izoenzymu 3A4, w wielu badaniach klinicznych wykazano, że skala tego hamowania jest przypuszczalnie nieistotna klinicznie dla większości leków metabolizowanych przez cytochrom P450.

Jednakże w przypadku metabolizowanych w wątrobie leków o wąskim indeksie terapeutycznym, inhibicja CYP 3A4 powodowana przez bikalutamid może mieć znaczenie. W związku z tym przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie go z terfenadyną, astemizolem lub cisaprydem. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu bikalutamidu z takimi związkami, jak cyklosporyna i blokery kanału wapniowego. Konieczne może być zmniejszenie dawki tych leków, zwłaszcza w razie wykazania nasilonego działania lub wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku cyklosporyny zaleca się ściśle monitorowanie stężenia leku w osoczu i stanu klinicznego pacjenta po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia bikalutamidem.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu bikalutamidu pacjentom przyjmującym produkty lecznicze hamujące proces oksydacji w wątrobie, np. cymetydynę czy ketokonazol. Może to prowadzić do wzrostu stężenia bikalutamidu w osoczu, co teoretycznie może spowodować nasilenie działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może wyprzeć pochodną kumaryny o właściwościach przeciwwkrzepliwych, warfarynę, z jej miejsc wiązania z białkami. W związku z tym zaleca się dokładne kontrolowanie czasu protrombinowego w razie wprowadzania leczenia bikalutamidem u pacjentów przyjmujących już pochodne kumaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bikalutamid jest przeciwwskazany u kobiet i nie wolno go podawać kobietom w ciąży ani karmiącym piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano odwracalne upośledzenie płodności samców (patrz punkt 5.3). Można założyć, że u mężczyzny wystąpi okres obniżenia płodności lub bezpłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jednakże należy mieć na uwadze, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy i senność (patrz punkt 4.8). Pacjenci z takimi objawami powinni zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowane przy leczeniu bikalutamidem są sklasyfikowane według układów i narządów, i wymienione poniżej, jako występujące:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($1/10.000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10.000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: Depresja

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Śródmiąższowa choroba płuc

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: Biegunka, nudności

Rzadko: Wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: Zaburzenia wątroby (podwyższone wartości transaminaz, cholestaza, żółtaczka, bilirubinemia)¹, hepatomegalia

Bardzo rzadko: Niewydolność wątroby²

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: Świąd

Rzadko: Suchość skóry

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: Krwiomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo często: Tkliwość sutków³, ginekomastia³

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: Uderzenia gorąca³

Często: Astenia

¹ Zaburzenia wątroby rzadko są poważne i często mają charakter przemijający, lub też ustępują lub ulegają poprawie przy kontynuacji lub po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

² Niewydolność wątroby występuje bardzo rzadko u pacjentów leczonych bikalutamidem, jednakże nie udało się ustalić pewnego związku przyczynowo-skutkowego. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie czynności wątroby (patrz także punkt 4.4).

³ Objawy te mogą być złagodzone przez jednoczesne przeprowadzenie kastracji.

Ponadto w badaniach klinicznych podczas leczenia bikalutamidem w monoterapii lub w połączeniu z analogiem LHRH zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: Niedokrwistość

Bardzo rzadko: Trombocytopenia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: Cukrzyca, przyrost masy ciała

Niezbyt często: Jadłowstręt, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Zawroty głowy, bezsenność

Niezbyt często: senność

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: Niewydolność serca, dusznica bolesna, zaburzenia przewodnictwa włącznie z wydłużeniem odstępów PR i QT, zaburzenia rytmu serca oraz nieswoiste zmiany w EKG.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Dusznosc

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: Zaparcie

Niezbyt często: Suchość ust, niestrawność, wzdęcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: Wysypka, nadmierna potliwość, nadmierne owłosienie

Niezbyt często: Łysienie

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: Nykturia

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo często: Spadek libido, zaburzenia erekcji, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Obrzęk, uogólniony ból, ból w obrębie miednicy, dreszcze

Niezbyt często: Ból jamy brzusznej, ból w klatce piersiowej, ból pleców, ból szyi

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Ponieważ bikalutamid należy do związków anilidowych, istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia methemoglobinemii. Methemoglobinemia była obserwowana w przypadku przedawkowania u zwierząt. W związku z tym pacjent z ostrym zatruciem może mieć sinicę. Nie ma swoistej odtrutki; należy zastosować leczenie objawowe. Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie korzyści, bowiem bikalutamid wiąże się silnie z białkami i nie stwierdzono, by był wydalany z moczem w postaci niezmięnionej. Wskazane jest ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym częste monitorowania parametrów czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: (16.2.2.2) Antyandrogeny, kod ATC: L02BB03

Bikalutamid jest niesterydowym antyandrogenem pozbawionym innej aktywności hormonalnej. Wiąże się z normalnym receptorem androgenowym (typu „dzikiego”) bez aktywacji ekspresji

genów i tym samym hamuje bodziec androgenowy. Regresja guzów gruczołu krokowego powodowana jest właśnie przez takie działanie hamujące. W warunkach klinicznych przerwanie leczenia bikalutamidem może wywołać tzw. zespół odstawienia antyandrogenów u części pacjentów.

Bikalutamid w dawce 150 mg był oceniany w leczeniu pacjentów ze zlokalizowanym (T1-T2, N0 lub NX, M0) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4, dowolna wartość N, M0; T1-T2, N+, M0) rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów w łączonej analizie wyników trzech badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, obejmujących 8113 pacjentów, w których bikalutamid podawany był jako natychmiastowe leczenie hormonalne lub jako lek wspomagający przy radykalnej prostatektomii lub radioterapii (pierwotna radioterapia zewnętrzna). Przy średnim okresie obserwacji 7,4 roku obiektywna progresja choroby wystąpiła u 27,4% wszystkich pacjentów leczonych bikalutamidem i 30,7% pacjentów przyjmujących placebo.

Zmniejszenie ryzyka obiektywnej progresji choroby widoczne było w większości grup pacjentów, a ryzyko to było zmniejszone w największym stopniu wśród pacjentów z największym ryzykiem progresji choroby.

W związku z tym lekarze mogą uznać, że optymalna strategia leczenia pacjentów niskiego ryzyka progresji choroby, zwłaszcza w warunkach leczenia wspomagającego po radykalnej prostatektomii, polega na odroczeniu leczenia hormonalnego do czasu wystąpienia oznak progresji.

Przy średnim okresie obserwacji 7,4 roku nie stwierdzono różnicy w ogólnej przeżywalności przy śmiertelności wynoszącej 22,9% (HR= 0,99%; 95% CI 0,91 do 1,09). Jednakże analiza eksploracyjna podgrup wykazała kilka wyraźnych trendów.

Okres przeżycia bez progresji choroby i ogólna przeżywalność dla pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą przedstawione są w poniższej tabeli.

Tabela 1. Okres przeżycia bez progresji przy miejscowo zaawansowanej chorobie z podziałem na podgrupy leczenia:

Analizowana populacja	Zdarzenia (%) u pacjentów leczonych bikalutamidem	Zdarzenia (%) u pacjentów przyjmujących placebo	Hazard względny (95% CI)
Baczna obserwacja	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 i 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 i 0,78)
Radykalna prostatektomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 i 0,91)

Tabela 2. Ogólna przeżywalność przy miejscowo zaawansowanej chorobie z podziałem na podgrupy leczenia:

Analizowana populacja	Zgony (%) wśród pacjentów leczonych bikalutamidem	Zgony (%) wśród pacjentów przyjmujących placebo	Hazard względny (95% CI)
Baczna obserwacja	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 i 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 i 0,95)
Radykalna prostatektomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 i 1,39)

Nie stwierdzono znaczącej różnicy w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów ze zlokalizowaną chorobą przyjmujących bikalutamid w monoterapii. Wśród pacjentów tych występował również trend w kierunku zmniejszonej przeżywalności w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (HR=1,16; 95% CI 0,99 do 1,37). W związku z tym uważa się, że w tej grupie pacjentów stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu bikalutamidu jest niekorzystny.

Bikalutamid jest racematem, a jego działanie antyandrogenowe związane jest niemal wyłącznie z enancjomerem R.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid wchłania się dobrze po podaniu doustnym. Nie ma dowodów wskazujących na klinicznie istotny wpływ posiłków na biodostępność leku.

Enancjomer S ulega szybkiej eliminacji w porównaniu z enancjomerem R, którego okres półtrwania eliminacji z osocza wynosi około 1 tygodnia.

Przy codziennym podawaniu bikalutamidu w dawce 150 mg akumulacja enancjomeru R w osoczu jest około 10-krotnie wyższa z uwagi na jego długi okres półtrwania.

Stężenie stanu równowagi enancjomeru R, wynoszące około 22 mikrogramów/ml, obserwowane było przy codziennym podawaniu bikalutamidu w dawce 150 mg. W stanie równowagi enancjomer R, odpowiedzialny głównie za działanie farmakologiczne leku, stanowi około 99% łącznej zawartości enancjomerów leku w krążeniu.

Farmakokinetyka enancjomeru R jest niezależna od wieku, upośledzenia czynności nerek oraz łagodnego lub umiarkowanego upośledzenia czynności wątroby. Pewne dowody wskazują, że u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby eliminacja enancjomeru R z osocza jest wolniejsza.

Bikalutamid wiąże się w wysokim stopniu z białkami (racemat 96%, enancjomer R > 99%) i ulega intensywnemu metabolizmowi (oksydacja i glukuronizacja); jego metabolity eliminowane są z moczem i żółcią w przybliżeniu w równych ilościach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest czystym i silnym antagonistą receptora androgenowego u zwierząt doświadczalnych i u ludzi. Głównym drugorzędnym działaniem farmakologicznym jest indukcja CYP450-zależnych oksydaz wielofunkcyjnych (MFO) w wątrobie. Obserwowane zmiany w organach docelowych u zwierząt, włącznie z indukcją nowotworów (komórek Leydiga, tarczycy, wątroby), są wyraźnie związane z głównym i drugorzędnym działaniem farmakologicznym bikalutamidu. Nie zaobserwowano indukcji enzymów u ludzi i uważa się, że żadne z tych obserwacji nie mają odniesienia do leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Zanik kanalików nasiennych jest oczekiwanym efektem klasy związanym z antyandrogenami i był obserwowany u wszystkich badanych gatunków. Do całkowitego odwrócenia zaniku jąder doszło po 24 tygodniach od zakończenia 12-miesięcznego badania toksyczności przewlekłej, chociaż odwrócenie czynnościowe było widoczne w badaniach rozrodczości po 7 tygodniach od zakończenia 11-tygodniowego okresu podawania leku. Można założyć, że u mężczyzny wystąpi okres obniżenia płodności lub bezpłodności.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego mutagennego działania bikalutamidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Krospowidon (Typ A)
Powidon (K25)
Stearynian magnezu

Otoczka:

Opadry II 85F28751:
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3000
Dwutlenek tytanu (E-171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata (w blistrach PVC/PVDC/Aluminium).

3 lata (w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C leku zapakowanego w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku zapakowanego w blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PVDC/Aluminium
Blister z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Lek produkowany jest w opakowaniach po 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek zawierających 150 mg bikalutamidu.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PENTAFARMA - Sociedade Técnico-Medicinal S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugalia

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16495

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.02.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO