

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Fair-Med, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 150 mg bicalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 188,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana z linią podziału.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Bicalutamide Fair-Med, 150 mg, jest wskazany w monoterapii lub w połączeniu z chirurgicznym usunięciem gruczołu krokowego lub radioterapią u pacjentów z miejscowym zaawansowanym rakiem prostaty, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Mężczyźni dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku: dawka to jedna tabletkę 150 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Tabletkę należy połykać w całości popijając płynem.

Produkt Bicalutamide Fair-Med, 150 mg należy przyjmować stale, przez co najmniej 2 lata lub do czasu progresji choroby.

Dzieci i młodzież: produkt Bicalutamide Fair-Med jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek: nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Nie ma doświadczeń w stosowaniu bicalutamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona kumulacja produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

Produkt Bicalutamide Fair-Med jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6).

Stosowanie terfenadyny, astemizolu lub cyzaprydu jednocześnie z bicalutamidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia powinno być prowadzone pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty, a następnie pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom.

Bicalutamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Wyniki badań wykazują, że wydalanie bicalutamidu może być wolniejsze u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co może prowadzić do zwiększonej kumulacji bicalutamidu.

W związku z tym bicalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy rozważyć wykonywanie okresowych badań czynności wątroby, z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby. Wystąpienia większości zmian można się spodziewać w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia bicalutamidem.

Podczas leczenia bicalutamidem rzadko obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby i niewydolność wątroby, zgłaszano też przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń należy przerwać leczenie bicalutamidem.

Ze względu na brak doświadczeń ze stosowaniem bicalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) bicalutamid należy stosować u tych pacjentów wyłącznie przy zachowaniu szczególnej ostrożności.

Należy okresowo monitorować czynność serca u pacjentów z chorobami serca.

U pacjentów, u których występuje obiektywna progresja choroby wraz z podwyższonym wskaźnikiem PSA, należy rozważyć przerwanie leczenia bicalutamidem.

Wykazano, że bicalutamid hamuje cytochrom P450 (CYP 3A4), dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bicalutamidu z lekami metabolizowanymi głównie przez izoenzym CYP 3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z badań *in vitro* wynika, że R-enancjomer bicalutamidu jest inhibitorem izoenzymu CYP 3A4, z jednoczesnym słabszym działaniem hamującym aktywność izoenzymów CYP 2C9, 2C19 oraz 2D6.

Chociaż badania kliniczne z użyciem antypiryny jako markera aktywności cytochromu P450 (CYP) nie wykazały potencjalnej interakcji z bicalutamidem, średnia polea pod krzywą ekspozycji midazolamu (AUC) wzrosła o ok. 80% po jednoczesnym podawaniu bicalutamidu przez 28 dni. Taki wzrost może mieć znaczenie w przypadku stosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie bicalutamidu jednocześnie z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.3) i należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bicalutamidu ze związkami takimi jak cyklosporyna i leki blokujące kanał wapniowy. Może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, szczególnie jeśli istnieje dowód nasilenia działania leku lub wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku stosowania cyklosporyny zaleca się kontrolowanie jej stężenia we krwi oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta przy rozpoczynaniu lub po zakończeniu leczenia bicalutamidem.

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania bicalutamidu z innymi lekami, które mogą hamować procesy utleniania, np.: cymetydyną lub ketokonazolem. Teoretycznie może

to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu, co teoretycznie może prowadzić do nasilenia występowania działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym, z połączeń z białkami osocza. Dlatego w przypadku rozpoczęcia terapii bikalutamidem u pacjentów jednocześnie przyjmujących pochodne kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym zaleca się uważne monitorowanie czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Płodność

Obserwowano przemijające zaburzenia płodności u samców w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Należy przypuszczać, że bikalutamid może powodować zmniejszenie płodności lub niepłodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby bikalutamid zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zaznaczyć, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność. Każdy pacjent, u którego wystąpią te objawy powinien zachować szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

W tym punkcie działania niepożądane zostały sklasyfikowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Zdarzenie |
|----------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Często | Niedokrwistość |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często | Zmniejszenie apetytu |
| Zaburzenia psychiczne | Często | Obniżone libido, depresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | Zawroty głowy Senność |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Uderzenia gorąca |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Niezbyt często | Śródmiąższowa choroba płuc. Zgłaszano przypadki zakończone zgonem. |

| | | |
|---------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często | Ból w nadbrzuszu, zaparcia, nudności, niestrawność, wzdęcia |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Często | Hepatotoksyczność, żółtaczka, hipertansaminazemia ^a |
| | Rzadko | Niewydolność wątroby. Zgłaszano przypadki zakończone zgonem. |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Wysypka |
| | Często | Wypadanie włosów, nadmierne owłosienie/ponowne wyrastanie włosów, suchość skóry, świąd |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | Krwiomocz |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Bardzo często | Ginekomastia i tkliwość piersi ^b |
| | Często | Zaburzenia erekcji |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Oslabienie |
| | Często | Ból w klatce piersiowej, obrzęk |
| Badania diagnostyczne | Często | Zwiększenie masy ciała |

a. Zaburzenia czynności wątroby rzadko są ciężkie i najczęściej były przemijające, ustępujące lub ulegające poprawie w czasie kontynuacji leczenia lub po jego przerwaniu

b. Większość pacjentów otrzymujących bikalutamid 150 mg w monoterapii doświadczała ginekomastii i (lub) bólu piersi. W badaniach objawy te uznano za ciężkie u nie więcej niż 5% pacjentów. Ginekomastia może nie ustąpić samoistnie po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza po długotrwałym leczeniu ($\leq 1/10\ 000$), częstość zdarzenia nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem leku u ludzi. Ponieważ bikalutamid należy do anilidów, istnieje ryzyko rozwoju methemoglobinemii. Methemoglobinemię obserwowano po przedawkowaniu bikalutamidu u zwierząt. Zgodnie z tym ostre zatrucie może powodować u pacjenta wystąpienie sinicy. Brak specyficznego antidotum; należy zastosować leczenie objawowe. Zastosowanie dializy może nie przynieść spodziewanej poprawy, ponieważ bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Zalecane jest ogólne postępowanie podtrzymujące z częstym monitorowaniem funkcji życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny
Kod ATC: L02B B03

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem, nie wykazującym innej aktywności endokrynej. Wiąże się z typem dzikim lub normalnym receptora androgenowego, nie powodując ekspresji genu i w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku tego hamowania dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. Od strony klinicznej, przerwanie stosowania bikalutamidu u niektórych pacjentów może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia antyandrogenów.

Bikalutamid był badany w leczeniu pacjentów z ograniczonym do narządu (T1-T2, N0 lub NX, M0) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4, każde N, M0, T1-T2, N+, M0) rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, w łącznej analizie 3 badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych z udziałem 8113 pacjentów, w której bikalutamid był stosowany jako pierwsze leczenie hormonalne lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii (pierwotne naświetlanie strumieniem zewnętrznym). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,7 roku, u 36,6% wszystkich pacjentów otrzymujących bikalutamid i 38,17% pacjentów otrzymujących placebo, stwierdzono obiektywną progresję choroby.

Zmniejszenie ryzyka obiektywnej progresji choroby było obserwowane w większości grup pacjentów, jednak najbardziej wyraźne było ono w grupie pacjentów z dużym ryzykiem progresji. W związku z tym, pozostaje do decyzji lekarza prowadzącego wybranie najlepszego sposobu leczenia pacjenta, u którego występuje małe ryzyko progresji choroby, szczególnie u pacjentów po radykalnej prostatektomii. Decyzja może być odroczone do wystąpienia objawów świadczących o progresji choroby.

Nie zaobserwowano różnic w ogólnym przeżyciu przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 9,7 roku i śmiertelności wynoszącej 31,4% (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio – HR] = 1,01; 95% przedział ufności [ang. confidence interval – CI] 0,94 do 1,09). Jednak w dalszych analizach podgrup obserwowano pewne tendencje.

Dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby i całkowitego przeżycia w czasie w oparciu o szacunki Kaplana-Meiera dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1. Udział pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem z progresją choroby w czasie leczenia, analiza podgrup

| Populacja analizowana | Ramię leczenia | Zdarzenia (%) w ciągu 3 lat | Zdarzenia (%) w ciągu 5 lat | Zdarzenia (%) w ciągu 7 lat | Zdarzenia (%) w ciągu 10 lat |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Baczną obserwacją (n=657) | Bikalutamid 150 mg | 19,7% | 36,3% | 52,1% | 73,2% |
| | Placebo | 39,8% | 59,7% | 70,7% | 79,1% |
| Radioterapia (n=305) | Bikalutamid 150 mg | 13,9% | 33,0% | 42,1% | 62,7% |
| | Placebo | 30,7% | 49,4% | 58,6% | 72,2% |
| Radykalna prostatektomia (n=1719) | Bikalutamid 150 mg | 7,5% | 14,4% | 19,8% | 29,9% |
| | Placebo | 11,7% | 19,4% | 23,2% | 30,9% |

Tabela 2. Całkowity czas przeżycia w miejscowo zaawansowanej chorobie według podgrupy leczenia

| Populacja analizowana | Ramię leczenia | Zdarzenia (%) | Zdarzenia (%) w ciągu | Zdarzenia (%) w ciągu | Zdarzenia (%) |
|-----------------------|----------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| | | | | | |

| | | w ciągu 3 lat | 5 lat | 7 lat | w ciągu 10 lat |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|--------------|-----------------------|
| Baczną obserwacją (n=657) | Bikalutamid 150 mg | 14, 2% | 29,4% | 42,2% | 65,0% |
| | Placebo | 17,0% | 36,4% | 53,7% | 67,5% |
| Radioterapia (n=305) | Bikalutamid 150 mg | 8,2% | 20,9% | 30,0% | 48,5% |
| | Placebo | 12,6% | 23,1% | 38,1% | 53,3% |
| Radykalną prostatektomią (n=1719) | Bikalutamid 150 mg | 4,6% | 10,0% | 14,6% | 22,4% |
| | Placebo | 4,2% | 8,7% | 12,6% | 20,2% |

W grupie pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym, otrzymujących bikalutamid w monoterapii, nie było znamiennej różnicy przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic w przeżywalności ogólnej u pacjentów z miejscowo zlokalizowaną chorobą, którzy otrzymywali bikalutamid jako leczenie uzupełniające po radioterapii (HR = 0,98, 95% CI: 0,80 do 1,20) lub radykalnej prostatektomii (HR = 1,03, 95% CI: 0,85 do 1,25). U pacjentów z miejscowo zlokalizowaną chorobą, którzy w przeciwnym wypadku trafiliby do grupy baczonej obserwacji, istniała również tendencja do zmniejszonego przeżycia w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (HR = 1,15, 95% CI: 1,00 do 1,32). W związku z tym, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania bikalutamidu w tej grupie pacjentów nie jest korzystny.

Bikalutamid jest racematem, którego aktywność przeciwandrogenowa jest powodowana prawie wyłącznie przez jego (R)-enancjomer.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Nie ma dowodów o znaczeniu klinicznym na to, że pokarm wpływa na jego biodostępność.

(S)-enancjomer jest szybko wydalany w porównaniu z (R)-enancjomerem, którego okres półtrwania w osoczu krwi wynosi około 1 tygodnia.

W wyniku regularnego podawania bikalutamidu, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu krwi zwiększa się 10-krotnie w porównaniu z (S)-enancjomerem, co jest spowodowane wydłużeniem okresu półtrwania.

W wyniku podawania bikalutamidu w dawce dobowej 150 mg, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 22 µg/ml. Spośród całkowitej liczby enancjomerów obecnych w osoczu w stanie stacjonarnym, 99% stanowi (R)-enancjomer.

Farmakokinetyka (R)-enancjomeru nie zależy od wieku pacjenta, czynności nerek, łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Istnieje dowód, że ciężka niewydolność wątroby powoduje wolniejszą eliminację (R)-enancjomeru.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna 96%, (R)-enancjomer > 99%) i jest intensywnie metabolizowany (poprzez utlenianie i sprzężanie z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są wydalane przez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że średnie stężenie (R)-enancjomeru w nasieniu mężczyzn przyjmujących 150 mg bikalutamidu wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bikalutamidu potencjalnie przekazywana partnerce podczas stosunku jest mała i wynosi około 0,3 µg/kg mc. Jest to wartość mniejsza od tej, która wywołuje zmiany u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest silnym przeciwandrogenem i inhibitorem oksydazy o mieszanej funkcji u zwierząt. Zmiany w organach docelowych u zwierząt, w tym rozwój guzów (komórek

Leydiga, tarczycy, wątroby) są powiązane z działaniem farmakologicznym bikalutamidu. Nie obserwowano indukcji enzymów u ludzi i nie uważa się, że te doniesienia mają znaczenie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Zanik kanalików nasiennych jest spodziewanym działaniem leków z grupy antyandrogenów i obserwowany był u wszystkich badanych gatunków. Całkowicie odwracalny zanik jąder występował 24 tygodnie po 12-miesięcznym badaniu toksyczności po podawaniu wielokrotnym u szczurów, chociaż odwracalność czynnościowa była widoczna w badaniach reprodukcji 7 tygodni po zakończeniu 11-tygodniowego okresu podawania leku. Należy zakładać, że u ludzi wystąpi okres zmniejszonej płodności lub niepłodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Powidon K 25

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza (5cP)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, pudełko tekturowe.

Opakowanie zawiera 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 86, 90, 98, 100, 140, 200 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13
22765 Hamburg
Niemcy

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

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

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**