

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg bicalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 60,44 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana, z wytłoczeniem BCM 50 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z terapią analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Mężczyźni dorośli, również w podeszłym wieku: 50 mg (jedna tabletkę) doustnie, raz na dobę.

Leczenie bicalutamidem należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH lub jednocześnie z przeprowadzeniem kastracji chirurgicznej.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może dochodzić do kumulacji bicalutamidu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bicalutamid nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletkę należy połykać w całości, popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie bikalutamidu jest przeciwwskazane u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6).

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

Nie należy stosować bikalutamidu jednocześnie z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty.

Bikalutamid jest głównie metabolizowany w wątrobie. Wyniki badań sugerują, że jego wydalanie może być wolniejsze u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co może prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. Dlatego bikalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wobec możliwości wystąpienia zaburzeń czynności wątroby, należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badania czynności wątroby. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby mogą wystąpić podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

W trakcie stosowania bikalutamidu rzadko obserwowano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności wątroby i niewydolności wątroby, które kończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń należy przerwać leczenie bikalutamidem.

U pacjentów leczonych agonistami LHRH obserwowano zmniejszenie tolerancji glukozy. Może to objawiać się cukrzycą lub zmniejszeniem kontroli glikemii u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. Dlatego należy rozważyć monitorowanie glukozy we krwi u pacjentów leczonych bikalutamidem z agonistami LHRH.

Bikalutamid hamuje cytochrom P450 (CYP 3A4), dlatego powinien być ostrożnie stosowany z lekami metabolizowanymi szczególnie przez cytochrom CYP 3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Terapia antyandrogenowa może spowodować wydłużenie odstępu QT. U pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie lub z ryzykiem wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5) lekarz prowadzący powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* przed rozpoczęciem leczenia bikalutamidem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istnienia interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych między bikalutamidem a analogami LHRH.

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

Chociaż badania kliniczne z użyciem fenazonu jako markera aktywności cytochromu P450 (CYP) nie wykazały potencjalnej interakcji z bikalutamidem, średnie AUC midazolamu wzrosło o ok. 80% po jednoczesnym podaniu bikalutamidu przez 28 dni. Taki wzrost może mieć znaczenie w przypadku

stosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Dlatego też jest przeciwwskazane stosowanie bikalutamidu jednocześnie z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.3) i należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu ze związkami takimi jak cyklosporyna i leki blokujące kanał wapniowy. Wskazane może być zmniejszenie dawki wymienionych leków, szczególnie jeśli istnieje dowód nasilenia działania lub wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku stosowania cyklosporyny zaleca się kontrolowanie jej stężenia we krwi oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta podczas rozpoczynania lub po zakończeniu leczenia bikalutamidem.

Należy zachować ostrożność podczas podawania bikalutamidu pacjentom jednocześnie przyjmującym produkty lecznicze, które hamują procesy utleniania w wątrobie, np.: cymetydyna lub ketokonazol, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia bikalutamidu, co teoretycznie może prowadzić do zwiększenia działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym, z połączeń z białkami osocza. W przypadku rozpoczęcia leczenia bikalutamidem u pacjentów jednocześnie przyjmujących pochodne kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym należy ściśle monitorować czas protrombinowy.

Terapia antyandrogenowa może spowodować wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie bikalutamidu z lekami wydłużającymi odstęp QT lub wywołującymi zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne należy szczególnie rozważyć (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieje małe prawdopodobieństwo, aby bikalutamid wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zaznaczyć, iż czasami może wystąpić senność. Każdy pacjent, u którego wystąpią opisane 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu	Często	Zmniejszenie apetytu

i odżywiania		
Zaburzenia psychiczne	Często	Obniżone libido, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
	Często	Senność
Zaburzenia serca	Często	Zawał serca (zgłaszano przypadki zgonów) ⁴ , niewydolność serca ⁴
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc ⁵ (zgłaszano przypadki zgonów)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból w nadbrzuszu, zaparcia, nudności
	Często	Niestrawność, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, żółtaczka, zwiększona aktywność aminotransferaz ¹
	Rzadko	Niewydolność wątroby ² (zgłaszano przypadki zgonów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wypadanie włosów, nadmierne owłosienie/ponowne wyrastanie włosów, suchość skóry, świąd, wysypka
	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Ginekomastia i tkliwość piersi ³
	Często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie, obrzęki
	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

¹ Zmiany w wątrobie rzadko mają ciężkie nasilenie, najczęściej są przemijające i ustępują całkowicie lub częściowo w trakcie leczenia bikalutamidem lub po jego zakończeniu.

² Wymieniane jako działanie niepożądane raportowane po wprowadzeniu bikalutamidu do obrotu. Częstość występowania została określona na podstawie ilości zgłoszeń wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc jako działania niepożądanego w trakcie randomizowanego okresu leczenia dawką 150 mg w badaniach EPC.

³ Może zostać zmniejszone poprzez jednoczesną kastrację.

⁴ Obserwowane w badaniach farmakoepidemiologicznych podczas stosowania agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH - ang. *Luteinising Hormon Releasing Hormon*) w skojarzeniu z antyandrogenami w leczeniu raka prostaty. Ryzyko wydaje się być zwiększone w przypadku stosowania bikalutamidu w dawce 50 mg w skojarzeniu z agonistami LHRH, jednakże wzrost ryzyka nie był widoczny podczas stosowania samego bikalutamidu w dawce 150 mg w leczeniu raka prostaty.

- ⁵ Wymienione jako działanie niepożądane po uzyskaniu danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość określona została na podstawie przypadków śródmiąższowego zapalenia płuc zgłaszanego w randomizowanym okresie leczenia 150 mg bikalutamidu w badaniu EPC.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem u ludzi. 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: antyandrogeny, kod ATC: L02BB03

Mechanizm działania

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z typem dzikim lub normalnym receptora androgenowego, nie powodując ekspresji genu; w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. Od strony klinicznej, przerwanie stosowania bikalutamidu u niektórych pacjentów może prowadzić do wystąpienia „zespołu odstawienia antyandrogenów”.

Bikalutamid jest racematem. Aktywność antyandrogenową wykazuje prawie wyłącznie jego (R)-enancjomer.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna do 96%, (R)-enancjomer >99,6%) i jest intensywnie metabolizowany (poprzez utlenianie i sprzęganie z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są wydalane przez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach.

Biotransformacja

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

Podczas codziennego podawania bikalutamidu, kumulacja (R)-enancjomeru w osoczu krwi zwiększa się 10-krotnie w porównaniu z (S)-enancjomerem, co jest spowodowane długim okresem półtrwania. W wyniku podawania bikalutamidu w dawce dobowej 50 mg, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga poziom 9 µg/ml. W stanie stacjonarnym aktywny (R)-enancjomer stanowi 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.

Eliminacja

W badaniu klinicznym średnie stężenie (R)-enancjomeru w nasieniu mężczyzn otrzymujących 150 mg bikalutamidu wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bikalutamidu potencjalnie przekazywanego partnerce podczas stosunku płciowego jest niewielka i wynosi około 0,3 µg/kg. Jest to ilość mniejsza niż ta, która wywoływała zmiany u potomstwa u zwierząt laboratoryjnych.

Specjalne grupy pacjentów

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

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, są powiązane z tym działaniem. Żadne z doniesień z badań przedklinicznych nie mają odniesienia do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Powidon K-29/32
Krospowidon (typu A)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromelozę
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 lub 280 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12943

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.06.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.09.2016 r.

Charakterystyka zgodna z decyzją RMSa z dn. 06.09.2016 r.