

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Teva, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg bicalutamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 33,25 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Opis:

białe lub białawe, dwuwypukłe tabletkę powlekane z wytłoczonym na jednej stronie napisem „93”, a na drugiej stronie „220”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli pacjenci, w tym również pacjenci w podeszłym wieku

Jedna tabletkę raz na dobę o tej samej porze każdego dnia (zwykle rano lub wieczorem).

Leczenie należy rozpocząć w ciągu 1 tygodnia przed podaniem analogu hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawek u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może dochodzić do gromadzenia bicalutamidu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bicalutamid jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

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

Bikalutamid jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet i dzieci (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu i cyzaprydu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczynanie leczenia należy prowadzić pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty.

Bikalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Dostępne dane sugerują, że u chorych z ciężką niewydolnością wątroby wydalanie leku może przebiegać wolniej, co może prowadzić do wzmożonej kumulacji substancji czynnej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania bikalutamidu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby.

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

Rzadko opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby i niewydolność wątroby podczas stosowania bikalutamidu oraz zgłaszano przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Leczenie bikalutamidem należy przerwać jeśli zmiany są ciężkie.

Wykazano, że bikalutamid hamuje cytochrom P450 (CYP) 3A4, należy zatem zachować ostrożność w przypadku leczenia skojarzonego innymi lekami, które są metabolizowane głównie przy udziale cytochromu CYP 3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Długotrwały brak androgenów może wydłużać odstęp QT.

U pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużonego odstępu QT i u pacjentów z czynnikami takiego ryzyka w wywiadzie oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania Bicalutamide Teva lekarz powinien dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*.

Odnotowano zmniejszenie tolerancji glukozy u mężczyzn otrzymujących agonistów LHRH (hormonu uwalniającego hormon luteinizujący). Może się to objawiać cukrzycą lub utratą kontroli nad poziomem cukru we krwi u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie. Należy zatem zwrócić uwagę na monitorowanie poziomu glukozy we krwi u pacjentów otrzymujących bikalutamid w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Produkt zawiera 35 mg laktozy jednowodnej.

Pacjenci z rzadko występującymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych interakcji między bikalutamidem a analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że (R)-bikalutamid jest inhibitorem CYP 3A4 i ma słabsze działanie hamujące aktywność CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Chociaż badania kliniczne z użyciem antypiryny jako markera aktywności cytochromu P450 (CYP) nie wykazały interakcji lekowej z bikalutamidem, średnia wartość ekspozycji (AUC) w przypadku midazolamu wzrosła o niemal 80%, gdy lek ten podawano przez 28 dni równocześnie z bikalutamidem. Wzrost taki może mieć istotne znaczenie w przypadku leków charakteryzujących się wąskim indeksem terapeutycznym. Z tego względu równoczesne podawanie terfenadyny, astemizolu

i cyzaprydu z bikalutamidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a w przypadku stosowania go w połączeniu z cyklosporyną i lekami blokującymi kanał wapniowy należy zachować szczególną ostrożność. Konieczne może być zmniejszenie dawki, w przypadku tych leków zwłaszcza, gdy stwierdza się nasilenie efektu działania lub objawy niepożądane. W przypadku cyklosporyn, na początku leczenia bikalutamidem oraz po jego zakończeniu należy uważnie monitorować stężenie leku w osoczu i stan kliniczny pacjentów.

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania leków mogących hamować proces oksydacji bikalutamidu, np. produktów zawierających ketokonazol lub cymetydynę. W teorii, może to powodować wzrost stężenia bikalutamidu w osoczu, co teoretycznie może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że bikalutamid może wypierać warfarynę - lek przeciwzakrzepowy z grupy pochodnych kumaryny z jej miejsc wiążących z białkami. Z tego względu zalecane jest częste i regularne monitorowanie czasu protrombinowego po rozpoczęciu podawania bikalutamidu u chorych równocześnie przyjmujących środki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Brak androgenów może wydłużać odstęp QT dlatego też należy poddać dokładnej ocenie jednoczesne stosowanie Bicalutamide Teva z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT lub produktami leczniczymi, które mogą powodować *torsade de pointes* takimi jak leki przeciwaritmiczne należące do klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub do klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, neuroleptyki, i tym podobne (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bikalutamid jest przeciwwskazany u kobiet i dlatego nie należy go stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Jest mało prawdopodobne aby bikalutamid wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Należy jednak zaznaczyć, że czasami może wystąpić senność. Każdy pacjent, u którego wystąpią te objawy powinien zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Odnotowano następujące działania niepożądane u pacjentów leczonych bikalutamidem w skojarzeniu z analogami LHRH. W tym punkcie częstość występowania zdarzeń niepożądanych sklasyfikowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość, obrzęk naczyńioruchowy i pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często: zmniejszone libido, depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy

Często: senność

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc^a (zgłaszano przypadki zgonów)

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: ból brzucha, zaparcia, nudności

Często: niestrawność, wzdęcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: uszkodzenie toksyczne wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności aminotransferaz)^b

Rzadko: niewydolność wątroby (zgłaszano przypadki zgonów)^c

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: łysienie, hirsutyzm/porost włosów, suchość skóry, świąd, wysypka

Rzadko: reakcje nadwrażliwości na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: krwimocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: ginekomastia, tkliwość piersi^d

Często: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: astenia, obrzęk

Często: ból w klatce piersiowej

Zaburzenia serca

Często: zawał serca^e (zgłaszano przypadki zgonów), niewydolność serca^e

Częstość nieznana: wydłużenie odstępu QT

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

^aWymienione jako działanie niepożądane leku po jego wprowadzeniu do obrotu Częstość została określona na podstawie zgłaszania przypadków śródmiąższowego zapalenia płuc w randomizowanym badaniu EPC w okresie leczenia 150 mg bikalutamidu .

^bZmiany wątrobowe rzadko bywają ciężkie i na ogół mają charakter przemijający, ustępując lub ulegając poprawie samoistnie, w czasie kontynuacji leczenia lub po jego przerwaniu.

^cWymienione jako działanie niepożądane leku po jego wprowadzeniu do obrotu Częstość została określona na podstawie zgłaszania przypadków niewydolności wątroby u pacjentów w badaniu otwartym EPC w okresie leczenia 150 mg bikalutamidu.

^dIch występowanie można zredukować przeprowadzając równocześnie kastrację.

^eOdnotowano w badaniach farmako-epidemiologicznym agonistów LHRH i antagonistów androgenów stosowanych w leczeniu raka prostaty. Ryzyko wystąpienia tego działania wydaje się być zwiększone w przypadku stosowania 50 mg bikalutamidu w skojarzeniu z agonistami LHRH, w porównaniu ze stosowaniem 150 mg bikalutamidu w monoterapii w leczeniu raka prostaty.

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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania leku u ludzi. Nie ma swoistego antidotum, w takich przypadkach należy zastosować leczenie objawowe. Zastosowanie dializy może być nieskuteczne, ponieważ bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem w postaci niezmiennionej. Wskazane jest ogólne postępowanie podtrzymujące, obejmujące częste monitorowanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą androgenów
Kod ATC: L02BB03

Mechanizm działania

Bikalutamid jest niesteroidowym lekiem o działaniu przeciwandrogenowym pozbawionym wszelkiej innej aktywności hormonalnej. Wiąże się z receptorem androgenowym blokując aktywację ekspresji genów i na tej drodze hamuje stymulację androgenową. Zahamowanie to prowadzi do regresji nowotworu gruczołu krokowego. U niektórych pacjentów przerwanie leczenia może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia środków blokujących działanie androgenów.

Bikalutamid stanowi mieszaninę racemiczną, przy czym aktywność przeciwandrogenową przejawia głównie (R)-enancjomer.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bikalutamid dobrze się wchłania po podaniu doustnym. Nie wykazano, by pokarm w istotnym stopniu wpływał na biodostępność bikalutamidu.

(S)-enancjomer jest wydalany szybciej niż (R)-enancjomer. Okres półtrwania w osoczu wynosi około tygodnia.

Dystrybucja

W przypadku regularnego podawania leku raz na dobę stężenie w osoczu (R)-enancjomeru jest około 10 razy większe niż (S)-enancjomeru, co wynika z jego długiego okresu półtrwania.

W przypadku dawki dobowej 50 mg stężenie (R)-enancjomeru w osoczu osiąga plateau i wynosi około 9 µg/ml. Za efekt terapeutyczny odpowiada 99% (R)-enancjomeru z całkowitej ilości enancjomerów obecnych w osoczu w stanie plateau.

Metabolizm i eliminacja

Wiek, niewydolność nerek ani niewielka lub umiarkowana niewydolność wątroby nie wpływa na farmakokinetykę (R)-enancjomeru. Wykazano, że proces eliminacji (R)-enancjomeru z osocza jest wolniejszy u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Bikalutamid wiąże się z białkami: (racemat w 96%, (R)-enancjomer w więcej niż 99%) i jest w znacznym stopniu metabolizowany (na drodze oksydacji i glukuronidacji): metabolity usuwane są w równym stopniu przez nerki i wraz z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest czystym i skutecznym agonistą receptorów androgenowych, zarówno u zwierząt doświadczalnych jak i u ludzi. Najważniejszym drugorzędnym efektem farmakologicznym wywoływanym przez ten lek jest indukowanie aktywności układu oksydaz wielofuncyjnych zależnych od cytochromu CYP P450 w wątrobie. Zmiany w narządach docelowych u zwierząt są wyraźnie związane z zasadniczym i drugorzędnym działaniem farmakologicznym bikalutamidu i obejmują zanik tkanek zależnych od androgenów, hiperplazję i rozwój nowotworów łagodnych bądź złośliwych wątroby, tarczycy i komórek Leydiga, zaburzenia różnicowania płciowego potomstwa płci męskiej oraz odwracalne zaburzenia płodności u mężczyzn. Badania genotoksyczne nie wykazały żadnej aktywności mutagennej. Wszystkie objawy niepożądane obserwowane w trakcie badań na zwierzętach uważane są za swoiste gatunkowo i nie mające odniesienia do ludzi, gdy zachowywane są wskazania i dawki kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-30
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry OY-GM-28900 White:
Hypromeloza
Polidekstroza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym po 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.06.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Październik 2015 r.