

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKU LECZNICZEGO

BINABIC, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 150 mg bikalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancje pomocnicze: jedna tabletka zawiera 188,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 10,5 mm, z rowkiem dzielącym z jednej strony. Rowek służy jedynie przełamaniu tabletki w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podzieleniu na równe moce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Binabic jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego w monoterapii lub jako leczenie uzupełniające po całkowitym usunięciu gruczołu krokowego lub po radioterapii u pacjentów z dużym ryzykiem progresji choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli mężczyźni włącznie z mężczyznami w podeszłym wieku

Jedna tabletka (150 mg) na dobę z posiłkiem lub bez.

Droga podania: doustna.

Tabletki należy połykać w całości popijając płynem.

Leczenie produktem Binabic należy prowadzić bez przerwy przez co najmniej 2 lata lub do progresji choroby.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Binabic nie jest wskazany dla dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania bikalutamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby zmiana dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby bikalutamid może się kumulować (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Binabic jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży.

Binabic jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych na bikalutamid lub którykolwiek składnik produktu leczniczego.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Binabic z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początek leczenia powinien odbywać się pod bezpośrednim nadzorem lekarza, a następnie przebieg leczenia pacjenta powinien być regularnie kontrolowany.

Bikalutamid jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Wyniki badań wskazują, że wydalenie bikalutamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może być wolniejsze i prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. Dlatego Binabic powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby w trakcie stosowania bikalutamidu obserwowano rzadko (patrz punkt 4.8).

Jeśli zaburzenia są ciężkie bikalutamid należy odstawić.

Należy rozważyć okresowe wykonywanie prób wątrobowych ze względu na możliwe zaburzenia czynności wątroby. Oczekuje się, że większość zmian pojawi się w pierwszych 6 miesiącach podawania bikalutamidu.

Obecnie brak doświadczenia ze stosowaniem bikalutamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Binabic u tych osób.

Zaleca się u pacjentów z chorobami serca wykonywanie okresowych badań kardiologicznych podczas stosowania produktu leczniczego Binabic.

U pacjentów, u których stwierdzono w badaniu przedmiotowym progresję choroby wraz z podwyższonym poziomem PSA należy rozważyć przerwanie leczenia bikalutamidem.

Ze względu na zawartość laktozy Binabic nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że R-enancjomer bikalutamidu hamuje działanie izoenzymu CYP 3A4 oraz w mniejszym stopniu działanie izoenzymów CYP2C9, 2C19 i 2D6.

Mimo, że badania *in vitro* wykazały możliwość hamowania cytochromu 3A4 przez bikalutamid, jednak badania kliniczne wykazały, że dla większości leków metabolizowanych w wątrobie przy udziale cytochromu P450 działanie to nie ma prawdopodobnie istotnego znaczenia klinicznego. Jednak dla leków z wąskim przedziałem terapeutycznym metabolizowanych w wątrobie hamowanie CYP 3A4 przez bikalutamid może mieć istotne znaczenie. Dlatego jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu lub cyzaprydu z bikalutamidem jest przeciwwskazane.

Należy zachować ostrożność stosując bikalutamid jednocześnie z cyklosporyną lub blokerami kanału wapniowego. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków może być konieczne zmniejszenie ich dawki, w szczególności, jeśli obserwuje się nasilenie działania lub wystąpienie działań niepożądanych. W przypadku stosowania cyklosporyny należy dokładnie monitorować jej stężenie w osoczu oraz kontrolować stan kliniczny pacjenta po rozpoczęciu i zakończeniu leczenia bikalutamidem.

U pacjentów stosujących bikalutamid jednocześnie z lekami hamującymi procesy oksydacyjne w wątrobie (np. cymetydyna, ketokonazol) należy zachować ostrożność, ponieważ leki te mogą zwiększać stężenie bikalutamidu w osoczu, prowadząc tym samym do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może wypierać z połączeń z białkami osocza lek przeciwzakrzepowy z grupy kumaryn, warfarynę. Dlatego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn i rozpoczynających leczenie bikalutamidem należy dokładnie monitorować czas protrombinowy.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie dotyczy, ponieważ ten produkt nie jest stosowany u kobiet.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano odwracalne zaburzenia płodności u samców (patrz punkt 5.3). Mężczyźni w czasie leczenia produktem Binabic powinni być uznani za niepłodnych.

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

Wpływ bikalutamidu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu nie był badany. W niektórych przypadkach mogą pojawić się zawroty głowy lub senność (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność, jeśli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Farmakologiczne działanie bikalutamidu może powodować pewne działania niepożądane. Obejmują one następujące objawy:

Sytem klasyfikacji wg narządów i układów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/1 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uderzenia gorąca	Oslabienie			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia, tkliwość piersi. Może zostać zredukowana poprzez jednoczesną kastrację. U większości pacjentów przyjmujących bikalutamid w dawce 150 mg w monoterapii wystąpiła ginekomastia i (lub) ból piersi. W badaniach objawy te oceniono jako ciężkie u około 5% pacjentów. Ginekomastia może nie ustąpić samoistnie po zaprzestaniu leczenia, a szczególnie				

	w przypadku przedłużającej się terapii.				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd		Suchość skóry	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, biegunka		Wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby (zmiany aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny, zastój żółci, żółtaczką) powiększenie wątroby. Te zmiany rzadko występowały w stopniu ciężkim, często były przemijające, ustępując bądź zmniejszając nasilenie w czasie trwania leczenia lub po jego zaprzestaniu (patrz punkt 4.4.)			Zaburzenia czynności wątroby występowały rzadko u pacjentów leczonych bikalutamidem i nie ustalono z pewnością związku przyczynowo skutkowego. Należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Śródmiąższowe zapalenie płuc		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, włącznie z obrzękiem naczyniowo-ruchowym i pokrzywką		
Zaburzenia psychiczne			Depresja		

Ponadto w badaniach klinicznych zaobserwowano następujące działania niepożądane w związku z leczeniem skojarzonym bikalutamidu z analogami LHRH lub bez nich:					
System klasyfikacji wg narządów i układów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/1 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia wzwodu, impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki, ból uogólniony, ból w obrębie miednicy, dreszcze	Ból brzucha, ból klatki piersiowej, ból głowy, bóle pleców, bóle karku		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, swędzenie, nadmierne owłosienie	Łysienie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia	Suchość jamy ustnej, dyspepsja, wzdęcia		
Zaburzenia układu nerwowego		Dreszcze, bezsenność	Senność		
Zaburzenia metabolizmu i wchłaniania		Zwiększenie masy ciała, cukrzyca	Jadłowstręt, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość			Zmniejszenie liczby płytek krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Oddawanie moczu w nocy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność		
Zaburzenia serca					Niewydolność serca, dławica, zaburzenia rytmu serca włącznie z wydłużeniem odcinka PR i QT, arytmia i niespecyficzne zmiany w EKG

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania bikalutamidu u ludzi. Bikalutamid należy do związków anilinowych, dlatego teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia methemoglobinemii. Methemoglobinemię obserwowano u zwierząt po przedawkowaniu bikalutamidu. U pacjentów z ostrym zatruciem może pojawić się sinica. Nie ma specyficznego antidotum na bikalutamid; zaleca się leczenie objawowe. Skuteczność dializy przy przedawkowaniu jest wątpliwa, ponieważ bikalutamid w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe, włączając częste monitorowanie czynności życiowych i ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą hormonów i związków pokrewnych, antyandrogen.
Kod ATC: L02 B B03.

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem pozbawionym innej aktywności endokrynej. Wiąże się z receptorem androgenowym nie powodując ekspresji genu, co powoduje hamowanie stymulacji androgenowej. To hamowanie prowadzi do zmniejszania guza gruczołu krokowego. Odnotowano, iż przerwanie podawania bikalutamidu może u niektórych pacjentów powodować wystąpienie zespołu odstawienia androgenów.

Bikalutamid jest racematem, którego działanie antyandrogenne jest niemal wyłącznie związane z R-enancjomerem.

Bikalutamid badano w połączonej analizie trzech badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo z udziałem 8113 pacjentów z miejscowym (T1-T2, N0 lub NX, M0) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4, każdy N, M0 lub T1-T2, N+, M0) rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, gdzie bikalutamid był zastosowany jako natychmiastowe leczenie hormonalne lub jako leczenie uzupełniające radykalną prostatektomię lub radioterapię (pierwotne napromieniowanie z pól zewnętrznych). U wszystkich pacjentów przyjmujących bikalutamid i placebo nastąpiła obiektywna progresja choroby, odpowiednio 27,4% i 30,7%. Średni okres obserwacji wynosił średnio 7,4 roku.

W większości grup pacjentów zaobserwowano zmniejszenie ryzyka obiektywnej progresji choroby, które było najbardziej wyraźne u pacjentów w grupie o największym ryzyku progresji choroby. Z tego względu u pacjentów o najmniejszym ryzyku progresji choroby lekarz może zdecydować o odroczeniu leczenia hormonalnego do czasu wystąpienia objawów progresji choroby.

Nie zaobserwowano różnicy w całkowitym przeżyciu pacjentów w okresie średnio 7,4 roku obserwacji ze śmiertelnością 22,9% (HR=0,88; 95% CI 0,91 do 1,09). Jednakże w toku analizy badawczej podgrup zarysowały się wyraźnie pewne trendy.

Przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie u pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą są ujęte w następujących tabelach:

Tabela 1. Przeżycie wolne od progresji w miejscowo zaawansowanej chorobie według podgrupy terapeutycznej

Populacja poddana analizie	Zdarzenia (%) u pacjentów stosujących bikalutamid	Zdarzenia (%) u pacjentów w grupie placebo	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Obserwacja	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 do 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 do 0,78)
Radykalna prostatektomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 do 0,91)

Tabela 2. Całkowite przeżycie w miejscowo zaawansowanej chorobie według podgrupy terapeutycznej

Populacja poddana analizie	Zgony (%) u pacjentów stosujących bikalutamid	Zgony (%) u pacjentów w grupie placebo	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Obserwacja	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 do 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	86/144 (42,4)	0,65 (0,44 do 0,95)
Radykalna prostatektomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 do 1,39)

U pacjentów z ograniczoną chorobą, otrzymujących wyłącznie bikalutamid, nie było znaczącej różnicy w przeżyciu wolnym od progresji. U pacjentów tych wykazano również trend do zmniejszonego przeżycia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (HR= 1,16; 95% CI 0,99 do 1,37). Wobec powyższego, stosunek korzyści do ryzyka dla pacjentów stosujących bikalutamid nie jest uważany za korzystny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Brak dowodów na jakikolwiek istotny klinicznie wpływ posiłku na biodostępność.

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

Po długotrwałym podawaniu bikalutamidu maksymalne stężenie R-enancjomeru wzrasta w osoczu do wartości około 10 razy większych niż po podaniu bikalutamidu 50 mg w dawce jednorazowej.

W schemacie dawkowania 150 mg bikalutamidu na dobę R-enancjomer osiąga stężenie w stanie równowagi stężeń wynoszące 22 µg/ml, a w wyniku okresu półtrwania, równowaga stężeń zachodzi po około 1 miesiącu terapii.

Wiek, niewydolność nerek oraz łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby nie wpływają na farmakokinetykę R-enancjomeru. Natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby

R-enancjomer jest oczywiście wolniej eliminowany z osocza.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami (racemat 96%, R-enancjomer > 99%) i jest w dużym stopniu metabolizowany (na drodze utleniania i przemiany do glukuronidów): metabolity bikalutamidu są wydalone przez nerki i z żółcią w prawie równych proporcjach.

W badaniach klinicznych średnie stężenie (R)-bikalutamidu w nasieniu mężczyzn otrzymujących bikalutamid w dawce 150 mg wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bikalutamidu potencjalnie dostarczonego kobiecie partnerce podczas współżycia jest mała i wynosi około 0,3 µg/kg. Ilość ta jest zbyt mała by spowodować zmiany u potomstwa zwierząt doświadczalnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach i z udziałem ludzi wykazano, że bikalutamid jest czystym i silnym antagonistą receptorów androgenowych. Jego głównym drugorzędowym działaniem farmakologicznym jest indukcja mieszanej, zależnej od CYP450 aktywności oksydaz w wątrobie. Indukcję tych enzymów obserwowano u zwierząt a nie obserwowano u ludzi. Zmiany w organach docelowych u zwierząt są jednoznacznie związane z pierwszo- i drugorzędowym działaniem farmakologicznym bikalutamidu. Zmiany te obejmują: zanik tkanek zależnych od androgenów; rozwój gruczolaków pęcherzykowych tarczycy, rozrost hepatocytów i komórek Leydiga oraz powstawanie nowotworów lub raka; zaburzenia różnicowania płciowego u potomstwa płci męskiej; odwracalne upośledzenie płodności u samców. Uważa się, że żadne ze zjawisk stwierdzonych u zwierząt nie ma znaczenia w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. U wszystkich badanych gatunków zwierząt zaobserwowano zanik przewodów nasiennych – typowy skutek działania antyandrogenów. 24 tygodnie po zakończeniu trwającego 12 miesięcy badania toksyczności na szczurach z zastosowaniem wielokrotnych dawek zaobserwowano w pełni odwracalny zanik jąder, chociaż powrót czynności jąder obserwowano już po 7 tygodniach od zakończenia podawania bikalutamidu w trwającym 11-tygodni badaniu reprodukcji. Należy założyć, że u ludzi może występować okres obniżonej płodności lub niepłodności.

Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego działania bikalutamidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia:

Laktoza jednowodna

Powidon K-25

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry OY-S-9622 o składzie:

Hypromeloza 5 cP (E464)

Tytanu ditlenek (E171)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

28 lub 30 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

Należy zniszczyć pozostałe tabletki zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ONCOGENERIKA Sp. z o.o.

ul. Krzywickiego 5/7

02-078 Warszawa

Polska

8. NUMER POZWOLENIA 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**