

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BINABIC, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 50 mg bikalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancje pomocnicze: jedna tabletka zawiera 62,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Binabic 50 mg wskazany jest w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z analogami LHRH lub kastracją chirurgiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli mężczyźni włącznie z mężczyznami w podeszłym wieku

Jedna tabletka (50 mg) na dobę z posiłkiem lub bez.

Droga podania: doustna.

Tabletki należy połykać w całości popijając płynem.

Podawanie bikalutamidu należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem analogu LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Binabic 50 mg 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 50 mg jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży.

Binabic 50 mg jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych na bikalutamid lub którykolwiek składnik produktu leczniczego.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Binabic 50 mg 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 50 mg 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 50 mg u tych osób.

Zaleca się u pacjentów z chorobami serca wykonywanie okresowych badań kardiologicznych podczas stosowania produktu leczniczego Binabic 50 mg.

Ze względu na zawartość laktozy Binabic 50 mg 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

Nie wykazano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych między bikalutamidem a analogami LHRH.

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

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może hamować cytochrom 3A4. 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 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 po 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 przeciwwzakrzepowy z grupy kumaryn, warfarynę. Dlatego u pacjentów przyjmujących leki

przeciwwzkrzepowe z grupy kumaryn i rozpoczynających leczenie bicalutamidem należy dokładnie monitorować czas protrombinowy.

4.6 Cięża i laktacja

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

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

Wpływ bicalutamidu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu nie był badany. Jakkolwiek 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

Podczas leczenia produktem Binabic 50 mg mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

System klasyfikacji wg narządów i układów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/1000$ do $< 1/1000$)	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 bicalutamid 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, żółtaczka) 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)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/1000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)
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 po 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 zmniejszenia guza gruczołu krokowego. Odnotowano, iż przerwanie podawania bikalutamidu może powodować u niektórych pacjentów wystąpienie zespołu odstawienia androgenów. Bikalutamid jest racematem, którego działanie antyandrogenne jest niemal wyłącznie związane z R-enancjomerem.

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 50 mg bikalutamidu na dobę R-enancjomer osiąga stężenie w stanie równowagi stężeń wynoszące 9 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.

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. Indukcję tych enzymów obserwowano u zwierząt a nie obserwowano u ludzi. Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego działania bikalutamidu. Uważa się, że żadne z działań niepożądanych stwierdzonych u zwierząt nie ma znaczenia w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

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(Y) 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**