

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calubloc 50 mg, 50mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg bikalutamidu (*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

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Mężczyźni dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku: dawkowanie to jedna tabletkę 50 mg raz na dobę przyjmowana doustnie.

Dzieci i młodzież

Bikalutamid nie jest wskazany do stosowania u dzieci ani u młodzieży.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Stosowanie bikalutamidu należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Nie ma doświadczenia w stosowaniu bikalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy może kumulować się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

Bikalutamidu nie wolno podawać żadnemu pacjentowi, u którego występuje reakcja nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest stosowanie bikalutamidu jednocześnie z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia powinno się odbywać pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty.

Bikalutamid jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie. Wyniki badań sugerują, że eliminacja bikalutamidu może być wolniejsza u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i może to prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. Dlatego bikalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W związku z możliwością wystąpienia zmian w wątrobie, należy okresowo przeprowadzać badania czynności wątroby. Wystąpienie większości zmian spodziewane jest podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

Rzadko obserwowano ciężkie zmiany w wątrobie i niewydolność wątroby w trakcie stosowania bikalutamidu oraz odnotowano przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia ciężkich zmian, należy przerwać terapię bikalutamidem.

U pacjentów płci męskiej przyjmujących analog LHRH obserwowano zmniejszenie tolerancji glukozy. Może się to objawiać jako cukrzyca lub utrata kontroli glikemii u pacjentów z uprzednio istniejącą cukrzycą. Dlatego należy wziąć pod uwagę konieczność monitorowania stężenia glukozy we krwi pacjentów otrzymujących bikalutamid w skojarzeniu z analogiem LHRH.

Bikalutamid hamuje cytochrom P450 (CYP 3A4), dlatego podczas leczenia bikalutamidem leki metabolizowane głównie przez izoenzym CYP 3A4 powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Lek 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 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 w badaniach klinicznych z fenazonem (antypiryna) jako markerem aktywności cytochromu P450 (CYP), bikalutamid nie wchodził w interakcje z fenazonem, to jednak badania z midazolamem wykazują, że po jednoczesnym przyjmowaniu bikalutamidu i midazolu przez 28 dni średnia powierzchnia pola pod krzywą (AUC) dla midazolu zwiększyła się maksymalnie o 80%. Może to mieć znaczenie szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Dlatego jednoczesne stosowanie bikalutamidu i terfenadyny, astemizolu oraz cyzaprydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu z produktami leczniczymi, takimi jak cyklosporyny lub leki blokujące kanał wapniowy. Może być wskazane zmniejszenie dawki wymienionych leków, szczególnie jeśli istnieje możliwość nasilenia działania leku lub wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku cyklosporyny zaleca się kontrolowanie jej stężenia we krwi oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta na początku lub po zakończeniu leczenia bikalutamidem.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz innych leków, które mogą hamować procesy utleniania np.: cymetydyny lub ketokonazolu. Teoretycznie, może to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu w osoczu, co z kolei może teoretycznie prowadzić do nasilenia działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że bikalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny o działaniu przeciwwązkowym, z jej połączeń z białkami osocza. W przypadku rozpoczęcia terapii bikalutamidem u pacjentów przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny o działaniu przeciwwązkowym zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bikalutamid jest przeciwwskazany u kobiet i nie wolno podawać go pacjentkom w ciąży lub matkom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby bikalutamid zaburzał zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak należy zaznaczyć, iż niekiedy może wystąpić senność. Każdy pacjent, u którego wystąpi opisany objaw powinien zachować szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

W tym punkcie działania niepożądane zdefiniowano 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	Calubloc 50 mg (+ analog LHRH)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość, obrzęk naczyń i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmniejszenie popędu płciowego, depresja
Zaburzenia serca	Często	Zawał serca (odnotowano przypadki zgonów) ^a , niewydolność serca ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Senność
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc ^b (odnotowano przypadki zgonów)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często	Ból brzucha, zaparcie, nudności Niestrawność, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Rzadko	Hepatotoksyczność, żółtaczką, hipertransaminazemia ^c Niewydolność wątroby ^d (odnotowano przypadki zgonów)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, hirsutyzm/nadmierne owłosienie, suchość skóry, świąd, wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Ginekomastia i tkliwość piersi ^e
	Często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Osłabienie, obrzęk
	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

^a Odnotowano w badaniach farmako-epidemiologicznych agonistów LHRH i anty-androgenów stosowanych w leczeniu raka prostaty. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wydaje się być zwiększone w przypadku stosowania bikalutamidu w dawce 50 mg w skojarzeniu z agonistami LHRH. Natomiast podczas stosowania bikalutamidu w dawce 150 mg w monoterapii w leczeniu raka prostaty nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania tego działania niepożądanego.

^b Wymieniona jako działanie niepożądane występujące w przeglądzie danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstotliwość została określona na podstawie występowania śródmiąższowej choroby płuc jako działania niepożądanego zgłaszanego w fazie randomizowanej badań stosowania dawki 150 mg we wczesnym raku prostaty.

^c Zaburzenia czynności wątroby rzadko mają nasilenie ciężkie i najczęściej były przemijające, ustępujące lub ulegające poprawie w czasie kontynuacji leczenia lub po jego przerwaniu.

^d Wymieniona jako działanie niepożądane występujące w przeglądzie danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstotliwość została określona na podstawie występowania niewydolności wątroby jako działania niepożądanego zgłaszanego u pacjentów otrzymujących leczenie bikalutamidem w dawce 150 mg w badaniu otwartym we wczesnym raku prostaty.

^e Nasilenie tych objawów może być zmniejszone poprzez równoczesną kastrację.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania u ludzi. Nie ma specyficznego antidotum dla bikalutamidu; leczenie powinno być 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. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące z częstym monitorowaniem czynności życiowych pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwandrogeny, kod ATC: L02BB03

Bikalutamid jest niesteroidowym lekiem o działaniu przeciwandrogenowym, pozbawionym innej aktywności hormonalnej. Wiąże się z receptorem androgenowym, blokując aktywację ekspresji genów i w wyniku tego hamuje stymulację androgenową. Wynikiem zahamowania jest regresja guzów gruczołu krokowego. Z klinicznego punktu widzenia, u niektórych pacjentów, przerwanie leczenia może prowadzić do zespołu z odstawienia przeciwandrogenów.

Bikalutamid stanowi mieszaninę racemiczną, przy czym aktywność przeciwandrogenową wykazuje prawie wyłącznie enancjomer R.

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 wynosi około 1 tygodnia.

Po regularnym codziennym podawaniu bikalutamidu, stężenie maksymalne R-enancjomeru w osoczu krwi zwiększa się 10-krotnie w porównaniu z S-enancjomerem, co jest spowodowane wydłużonym okresem półtrwania eliminacji.

Podczas podawania bikalutamidu w dawce 50 mg raz na dobę, stężenie w osoczu enancjomeru R w stanie stacjonarnym wynosi około 9 mikrogramów/ml. Z całkowitej liczby enancjomerów obecnych w osoczu w stanie stacjonarnym, enancjomer R stanowi około 99% i ma dominujący udział w działaniu terapeutycznym.

Na farmakokinetykę R-enancjomeru nie wpływa wiek pacjenta, zaburzenie czynności nerek lub łagodne do umiarkowanego zaburzenie czynności wątroby. Udowodniono, że ciężkie zaburzenie czynności wątroby powoduje wolniejszą eliminację R-enancjomeru.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna 96%, R-bikalutamid 99,6%) i jest intensywnie metabolizowany (poprzez utlenianie i sprzęganie z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są wydalone przez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach. Hydroliza glukuronidów występuje po wydaleniu do żółci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W eksperymentalnych badaniach prowadzonych u zwierząt i ludzi, bikalutamid jest czystym i silnym antagonistą receptora androgenowego. Głównym drugorzędowym działaniem farmakologicznym jest indukcja mieszanej, zależnej od CYP450 aktywności oksydaz w wątrobie. Nie obserwowano indukcji enzymów 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 komórek Leydiga i hepatocytów oraz rozwój nowotworów lub raków z nich się wywodzących, u potomstwa zaburzenia różnicowania płciowego samców, odwracalne zaburzenia płodności u samców. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego działania mutagennego bikalutamidu.

Uważa się, że wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach są specyficzne gatunkowo i nie mają odniesienia do ludzi we wskazanym klinicznie leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (HPMC 2910)
Makrogol 4000

Tytanu dwutlenek (E 171)

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

Blister PVC/PE/PVDC/Al, pudełko tekturowe

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

12941

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

01/06/2007 / 08/12/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/06/2012