

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Apotex, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg bicalutamidu.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Każda tabletki powlekana zawiera 56,25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe, tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie raka gruczołu krokowego w zaawansowanym stadium w skojarzeniu z terapią analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone releasing hormone – LHRH) lub kastracją chirurgiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Mężczyźni dorośli oraz w podeszłym wieku

Jedna tabletki (50 mg) raz na dobę o tej samej porze (najczęściej rano lub wieczorem), z posiłkiem lub bez posiłku. Stosowanie bicalutamidu należy rozpocząć 3 dni przed podaniem analogu LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

Populacja pediatryczna

Bicalutamid jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego. Brak danych dotyczących stosowania bicalutamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bikalutamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Bikalutamidu nie należy stosować jednocześnie z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty.

Bikalutamid jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie. Wyniki badań wskazują na wolniejszy metabolizm bikalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co może prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. Bikalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć wykonywanie okresowych badań czynności wątroby. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby mogą wystąpić podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

Rzadko obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby i raportowano zgony podczas leczenia bikalutamidem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby należy przerwać leczenie bikalutamidem.

U mężczyzn otrzymujących agonistów LHRH obserwowano zmniejszenie tolerancji glukozy, co może manifestować się występowaniem cukrzycy lub utratą kontroli glikemii u osób ze zdiagnozowaną cukrzycą. Należy rozważyć kontrolowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów otrzymujących bikalutamid jednocześnie z agonistami LHRH.

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania bikalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bikalutamid powinien być stosowany u tych pacjentów jedynie z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Stwierdzono, że bikalutamid hamuje aktywność układu enzymatycznego cytochromu P 450 (CYP 3A4), dlatego podczas leczenia bikalutamidem leki metabolizowane głównie przez izoenzym CYP 3A4 powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

U pacjentów z chorobami serca zaleca się okresowe monitorowanie czynności serca.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że (R)-enancjomer bikalutamidu jest inhibitorem izoenzymu CYP 3A4 oraz w mniejszym stopniu hamuje aktywność izoenzymów CYP 2C9, 2C19 i 2D6. Chociaż w badaniach klinicznych z zastosowaniem fenazonu jako markera aktywności cytochromu P450 (CYP) nie wykazano potencjalnej interakcji z bikalutamidem, średnia wartość powierzchni pola pod krzywą (ang. area under the curve – AUC) midazolamu zwiększyła się maksymalnie o 80% po

jednoczesnym podawaniu bikalutamidu przez 28 dni. Może to mieć znaczenie szczególnie w przypadku produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym.

Z tego powodu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie bikalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.3). Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu ze związkami takimi, jak cyklosporyna i leki blokujące kanał wapniowy. Może być wskazane zmniejszenie dawki tych leków, zwłaszcza jeśli istnieje dowód nasilenia działania produktu leczniczego lub wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku stosowania cyklosporyny zaleca się kontrolowanie jej stężenia w osoczu krwi oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta podczas rozpoczynania lub po zakończeniu stosowania bikalutamidu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu z innymi lekami, które mogą hamować jego utlenianie, np. z cymetydyną lub ketokonazolem. Może to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu, co teoretycznie może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że bikalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym, z jej połączeń z białkami osocza. U pacjentów przyjmujących jednocześnie bikalutamid i pochodne kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym zaleca się dokładne monitorowanie czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bikalutamid jest przeciwwskazany u kobiet. Nie należy stosować produktu leczniczego Bicalutamide Apotex u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Bicalutamide Apotex wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zaznaczyć, że czasami mogą wystąpić zawroty głowy lub senność (patrz punkt 4.8). Każdy pacjent, u którego wystąpią te objawy, powinien zachować szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono z uwzględnieniem następującej konwencji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Bicalutamide Apotex 50 mg (± analog LHRH)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmniejszenie libido, depresja
Zaburzenia serca	Często	Zawał mięśnia sercowego (informowano o przypadkach śmiertelnych) ^e , niewydolność serca ^e
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 ^c (informowano o przypadkach śmiertelnych).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcie, nudności
	Często	Niestrawność, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz ^a , cholestaza, żółtaczka)/ zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych ^a
	Rzadko	Niewydolność wątroby ^d . Informowano o przypadkach śmiertelnych.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, nadmierne owłosienie/ odrastanie włosów, suchość skóry, świąd, wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Ginekomastia i tkliwość piersi ^b
	Często	Zaburzenia wzroku
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie, obrzęki
	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

^a Zaburzenia czynności wątroby rzadko mają nasilenie ciężkie. Najczęściej były przemijające i ustępowały bądź ulegały poprawie w czasie kontynuacji leczenia lub po jego przerwaniu.

^b Mogą być zmniejszone w przypadku jednoczesnej kastracji.

^c Wymieniona jako działania niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania określono na podstawie doniesień o wystąpieniu śródmiąższowej choroby płuc w randomizowanych badaniach z bikalutamidem w dawce 150 mg we wczesnym raku gruczołu krokowego (EPC).

^d Wymieniona jako działania niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania określono na podstawie doniesień o niewydolności wątroby u pacjentów leczonych bikalutamidem 150 mg w otwartym ramieniu badań EPC.

^e Obserwowana w badaniu farmakoepidemiologicznym dotyczącym stosowania agonistów LHRH i antyandrogenów w leczeniu raka prostaty. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia wzrasta podczas stosowania bikalutamidu w dawce 50 mg w skojarzeniu z agonistami LHRH. Nie wykazano wzrostu ryzyka podczas stosowania bikalutamidu w dawce 150 mg w monoterapii w leczeniu raka prostaty.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania bikalutamidu. Ponieważ bikalutamid należy do anilidów, teoretycznie istnieje ryzyko rozwoju methemoglobinemii. Methemoglobinemię stwierdzono po przedawkowaniu bikalutamidu u zwierząt. Zgodnie z tym ostre zatrucie pacjenta może powodować wystąpienie sinicy.

Nie ma specyficznej odtrutki. Należy zastosować leczenie objawowe. Zastosowanie dializy może być nieskuteczne, gdyż bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Zalecane jest ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym częste monitorowanie funkcji życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogeny, kod ATC: L02 B03.

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem, nie wykazującym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z receptorami androgenowymi, nie powodując ekspresji genu. W ten sposób zostaje zahamowana stymulacja androgenowa. Wynikiem hamowania stymulacji androgenowej jest regresja guza gruczołu krokowego. W aspekcie klinicznym, u niektórych pacjentów przerwanie leczenia bikalutamidem może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia antyandrogenu.

Bikalutamid jest racematem, którego aktywność antyandrogenowa jest powodowana niemal wyłącznie przez (R)-enancjomer.

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 w osoczu krwi wynosi około 1 tygodnia.

Z powodu długiego okresu półtrwania w fazie eliminacji, kumulacja (R)-enancjomeru w osoczu w okresie podawania bikalutamidu w dawce 50 mg raz na dobę zwiększa się około 10-krotnie w porównaniu z (S)-enancjomerem.

Podczas stosowania bikalutamidu w dawce dobowej 50 mg stężenie (R)-enancjomeru w osoczu w stanie równowagi wynosi około 9 µg/ml. W stanie równowagi czynny (R)-enancjomer stanowi około 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.

Właściwości farmakokinetyczne (R)-enancjomeru nie zależą od wieku pacjenta, zaburzeń czynności nerek, łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Udowodniono, że u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (R)-enancjomer jest wolniej eliminowany z osocza.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna 96%, (R)-enancjomer > 99%) i jest intensywnie metabolizowany w wyniku utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Jego metabolity są wydalone przez nerki i z żółcią w równych proporcjach.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest silnie działającym antagonistą receptora androgenowego u zwierząt eksperymentalnych i u ludzi, bez innego działania. Głównym drugorzędowym działaniem farmakologicznym jest indukcja mieszanej aktywności oksydaz, zależnej od CYP 450, w wątrobie. Nie obserwowano indukcji enzymatycznej u ludzi i nie uważa się, że te doniesienia mają znaczenie w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Zanik przewodów nasiennych jest typowym działaniem tej grupy leków i zaobserwowano je u wszystkich badanych gatunków zwierząt. W 12-miesięcznych badaniach toksyczności, przeprowadzonych na szczurach, z zastosowaniem dawek powtórzonych, pełne odwrócenie zaniku jąder występowało w ciągu 24 tygodni. Po 11-tygodniowym podawaniu bikalutamidu, powrót zdolności rozrodczych następował po 7 tygodniach od zakończenia stosowania produktu leczniczego. Z tego względu należy zakładać występowanie okresu zmniejszonej płodności lub bezpłodności także u ludzi.

Zmiany w narządach docelowych u zwierząt, wliczając rozwój guzów komórek Leydiga, tarczycy, wątroby i nowotworów z nich się wywodzących. Zaburzenia różnicowania płciowego u potomstwa płci męskiej oraz przemijające zaburzenie płodności u samców są jednoznacznie związane z działaniem farmakologicznym bikalutamidu. Badania genotoksyczności nie wykazały jakiegokolwiek

działania mutagennego bicalutamidu. Stwierdzono, że żadne z obserwowanych u zwierząt działań niepożądanych nie ma znaczenia klinicznego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ) A

Powidon K30

Krospowidon (typ) B

Magnezu stearynian.

Otoczka:

Hypromeloza

Makrogol 300

Tytanu dwutlenek (E 171).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PCV/ Aluminium.

Opakowanie tekturowe zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20

2333 CR Leiden

Holandia

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

16006

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

23-09-2009 / 11-01-2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2012