

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutanorm, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg bikalutamidu.

Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 181 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, okrągła, dwuwypukła tabletka powlekana, z wytłoczonym napisem „BCM 150” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bicalutanorm, 150 mg, jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, w monoterapii lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii, u pacjentów z dużym ryzykiem progresji choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli mężczyźni, w tym pacjenci w podeszłym wieku: 1 tabletka powlekana (150 mg), doustnie, raz na dobę. Tabletkę należy przyjmować z jedzeniem lub osobno, zawsze o tej samej porze (zazwyczaj rano lub wieczorem).

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Produkt leczniczy Bicalutanorm, 150 mg, tabletki powlekane, powinien być przyjmowany przez co najmniej 2 lata lub do czasu progresji choroby.

Dzieci i młodzież:

Bikalutamid jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci lub młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Brak jest danych dotyczących stosowania bikalutamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może dochodzić do kumulacji produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie bikalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bikalutamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dostępne dane wskazują, że jego eliminacja może być wolniejsza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co może prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. Dlatego bikalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Podczas leczenia bikalutamidem zaleca się okresowe badanie wskaźników czynności wątroby, ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń jej czynności. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby mogą wystąpić podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

Rzadko obserwowano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności wątroby i niewydolności wątroby oraz raportowano przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń należy przerwać leczenie bikalutamidem.

U pacjentów, u których zaobserwowano progresję choroby wraz z podniesionymi wartościami PSA, należy rozważyć zakończenie terapii bikalutamidem.

Stwierdzono, że bikalutamid hamuje aktywność enzymów układu enzymatycznego cytochromu P 450, głównie izoenzymu 3A4 (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 Bicalutanorm, 150 mg, tabletki powlekane, zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że enancjomer R bikalutamidu jest inhibitorem enzymu CYP 3A4, wykazując jednocześnie słabsze działanie hamujące aktywność CYP 2C9, 2C19 oraz 2D6. Chociaż badania kliniczne z zastosowaniem antypiryny jako markera aktywności cytochromu P450 (CYP) nie potwierdziły interakcji z bikalutamidem, średnia ekspozycja na midazolam (AUC) uległa zwiększeniu maksymalnie o 80% przy jednoczesnym podawaniu bikalutamidu przez 28 dni. Zwiększenie takie może mieć istotne znaczenie w przypadku leków o małym wskaźniku terapeutycznym. Dlatego też jednoczesne stosowanie bikalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy również zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu z takimi substancjami czynnymi, jak cyklosporyna i leki blokujące kanał wapniowy. Zmniejszenie dawki wymienionych produktów leczniczych może być wskazane szczególnie, gdy istnieje możliwość nasilenia działania leku 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 leczenia bikalutamidem.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bikalutamidu pacjentom przyjmującym inne leki, które hamują procesy utleniania leków, np. cymetydynę lub ketokonazol. Może to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu w osoczu, co teoretycznie może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie bikalutamidu u kobiet jest przeciwwskazane. Nie wolno stosować leku u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby bikalutamid wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże należy mieć na uwadze, że czasami może wystąpić senność. Pacjenci, u których wystąpi taki objaw, powinni zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

W tym punkcie częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Bikalutamid, 150 mg (monoterapia)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	często	obniżony popęd seksualny, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy, senność
Zaburzenia naczyniowe	często	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	śródmiażdżowa choroba płuc ^a (zgłaszano przypadki zgonów)
Zaburzenia żołądka i jelit	często	ból brzucha, zaparcia, niestrawność, wzdęcia, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często rzadko	hepatotoksyczność, żółtaczka, zwiększona aktywność aminotransferaz ^b , niewydolność wątroby ^c (zgłaszano przypadki zgonów)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często często	wysypka łyśnienie, hirsutyzm/ponowny porost włosów, suchość skóry ^d , świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo często często	ginekomastia i tkliwość piersi ^e zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często często	astenia ból w klatce piersiowej, obrzęk
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie masy ciała

^a Wymieniane jako działanie niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania została określona na podstawie ilości zgłoszeń wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc jako działania niepożądanego w trakcie randomizowanego okresu leczenia dawką 150 mg w badaniach EPC.

^b Zmiany w wątrobie rzadko mają ciężkie nasilenie, najczęściej są przemijające i ustępują całkowicie lub częściowo w trakcie leczenia bikalutamidem lub po jego zakończeniu.

^c Wymieniane jako działanie niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania została określona na podstawie ilości zgłoszeń wystąpienia zaburzeń wątroby jako działania niepożądanego u pacjentów leczonych dawką 150 mg, w otwartych badaniach EPC.

^d W związku z zastosowaniem systemu kodowania w badaniach EPC, działanie niepożądane „suchość skóry” było rejestrowane zgodnie z terminologią COSTART „wysypka”. Nie określono oddzielnej częstości występowania tego działania niepożądanego dla bikalutamidu w dawce 150 mg, jednakże przyjmuje się, że jest taka sama jak dla dawki 50 mg.

^e U większości pacjentów otrzymujących w monoterapii bikalutamid w dawce 150 mg występowała ginekomastia i/lub ból w klatce piersiowej. W badaniach potwierdzono, że objawy te były nasilone u 5% pacjentów. Ginekomastia może nie ustąpić samoistnie po zakończeniu terapii, szczególnie w przypadku leczenia długotrwałego.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest doniesień dotyczących przedawkowania u ludzi. Nie ma swoistego antidotum; należy stosować leczenie objawowe. Zastosowanie dializy może nie być pomocne, ponieważ bikalutamid silnie wiąże się z białkami i nie jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Zalecane jest ogólne postępowanie podtrzymujące z częstym monitorowaniem parametrów podstawowych czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą androgenów, kod ATC: L02 BB 03

Bikalutamid jest niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym nie wykazującym innej aktywności endokrynej. Wiąże się ze zwykłymi receptorami androgenowymi bez aktywacji ekspresji genów, przez co hamuje stymulację androgenową. Zahamowanie to prowadzi do regresji guza stercza. U niektórych pacjentów przerwanie leczenia bikalutamidem może prowadzić do zespołu odstawienia antyandrogenu.

Bikalutamid w dawce 150 mg był badany w leczeniu pacjentów z ograniczonym do narządu (T1-T2, N0 lub Nx, M0) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4, każde N, M0, T1-T2, N+, M0) rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, w 3 badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych z udziałem 8113 pacjentów, poddanych łącznej analizie, w której bikalutamid był stosowany jako pierwszy rzut leczenia (leczenie hormonalne) lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii (pierwotna

radioterapia zewnętrzna). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 7,4 roku, u 27,4% wszystkich pacjentów otrzymujących bikalutamid i 30,7% pacjentów otrzymujących placebo, stwierdzono obiektywną progresję choroby.

Zmniejszenie ryzyka obiektywnej progresji choroby było obserwowane w większości grup pacjentów, jednak najbardziej wyraźne było w grupie pacjentów z dużym ryzykiem progresji. W związku z tym, pozostaje do decyzji lekarza prowadzącego wybranie najlepszego sposobu leczenia pacjenta, u którego występuje małe ryzyko progresji choroby, szczególnie u pacjentów po radykalnej prostatektomii. Decyzja może być odroczone do wystąpienia objawów świadczących o progresji choroby.

Nie zaobserwowano różnic ogólnego przeżycia w przypadku mediany czasu obserwacji wynoszącej 7,4 roku i umieralności wynoszącej 22,9% (współczynnik hazardu [ang. hazard ratio – HR] =0,99; 95% przedział ufności [ang. confidence interval – CI] 0,01 do 1,09). Jednakże, w dalszych analizach podgrup obserwowano pewne tendencje.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1

Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup

Populacja analizowana	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów leczonych bikalutamidem	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo	Współczynnik hazardu (CI 95%)
Baczna obserwacja	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (od 0,49 do 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (od 0,40 do 0,78)
Radykalna prostatektomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (od 0,61 do 0,91)

Tabela 2

Przeżycie całkowite u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup

Populacja analizowana	Liczba zgonów (%) w grupie pacjentów leczonych bikalutamidem	Liczba zgonów (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo	Współczynnik hazardu (CI 95%)
Baczna obserwacja	164/335 (49,0)	182/322 (56,8)	0,81 (od 0,66 do 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (od 0,44 do 0,95)
Radykalna prostatektomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (od 0,85 do 1,39)

W grupie pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym, otrzymujących bikalutamid w monoterapii nie było znamiennej różnicy przeżycia wolnego od progresji. W tej grupie pacjentów obserwowano tendencję do zmniejszonego przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR = 1,16, 95% CI: 0,99 do 1,37). W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania bikalutamidu w tej grupie pacjentów nie jest korzystny.

Skuteczność bikalutamidu w dawce 150 mg w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, u których występowały wskazania do wczesnego

leczenia hormonalnego, oceniano oddzielnie przy użyciu metaanalizy wyników dwóch badań obejmujących 480 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (M0), którzy nie byli wcześniej leczeni. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie przeżycia (HR=1,05 [CI: 0,81 – 1,36], $p=0,669$) ani czasu upływającego do stwierdzenia progresji choroby (HR=1,2 [CI: 0,96 – 1,51], $p=0,107$) między grupą chorych otrzymujących bikalutamid w dawce 150 mg, a grupą chorych, u których w leczeniu zastosowano kastrację. Zaobserwowano ogólną tendencję dotyczącą lepszej jakości życia na korzyść terapii bikalutamidem 150 mg w stosunku do kastracji – stwierdzono znacząco wyższy popęd płciowy ($p=0,029$) oraz lepszą wydolność fizyczną ($p=0,046$).

Złożona analiza wyników 2 badań klinicznych obejmujących 805 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni, a ich przewidywany wskaźnik umieralności wynosi 43% wykazała, że leczenie bikalutamidem 150 mg jest mniej skuteczne niż kastracja, jeśli chodzi o czas przeżycia (HR = 1,30 [przedział ufności: 1,04 – 1,65]). Szacowana różnica czasu przeżycia wynosi 42 dni przy średnim czasie przeżycia wynoszącym 2 lata.

Bikalutamid stanowi mieszaninę racemiczną, przy czym aktywność antyandrogenową przejawia prawie wyłącznie enancjomer R.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Brak jest jakichkolwiek dowodów na klinicznie istotny wpływ pokarmu na jego biodostępność.

Enancjomer S jest szybko wydalany w porównaniu z enancjomerem R, którego okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 tygodnia.

Przy regularnym codziennym podawaniu bikalutamidu, stężenie enancjomeru R w osoczu krwi zwiększa się około 10 razy w porównaniu ze stężeniem enancjomeru S, co wynika z jego długiego półokresu eliminacji.

Po podaniu bikalutamidu w dawce dobowej 150 mg, stężenie enancjomeru R w osoczu osiąga poziom około 22 µg/ml. Z całkowitej liczby enancjomerów obecnych w osoczu w stanie stacjonarnym, 99% stanowi enancjomer R, który odgrywa dominującą rolę w działaniu terapeutycznym.

Właściwości farmakokinetyczne enancjomeru R nie zależą od wieku pacjenta, zaburzeń czynności nerek ani od łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Wykazano, że u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby eliminacja enancjomeru R z osocza jest wolniejsza.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (racemat 96%, enancjomer R 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.

W badaniach klinicznych średnie stężenie R-bikalutamidu w nasieniu mężczyzn przyjmujących bikalutamid w dawce dobowej 150 mg wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bikalutamidu, który potencjalnie może zostać przekazany partnerce podczas współżycia płciowego jest niewielka i wynosi około 0,3 µg/kg. Jest to wartość poniżej poziomu, który może wywołać zmiany u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach i ludziach wykazano, że bikalutamid jest silnie działającym antagonistą receptora androgenowego. Głównym drugorzędowym działaniem farmakologicznym jest indukcja oksydaz o mieszanej funkcji, zależnych od CYP 450, w wątrobie. Nie obserwowano indukcji enzymów u ludzi. Zmiany w narządach docelowych u zwierząt, włączając indukcję guza (komórki Leydiga, tarczyca, wątroba) są jednoznacznie związane z pierwszo-

i drugorzędowym działaniem farmakologicznym bikalutamidu. U ludzi nie obserwowano indukcji enzymatycznej i nie uważa się, aby którekolwiek z powyższych stwierdzeń mogło mieć znaczenie dla leczenia pacjentów z rakiem stercza. Zanik przewodów nasiennych, pojawiający się w czasie leczenia antyandrogenami jest typowym działaniem wszystkich leków tej grupy i zaobserwowano go u wszystkich badanych gatunków zwierząt. W 12-miesięcznych badaniach toksyczności z zastosowaniem dawek powtórzonych, przeprowadzonych na szczurach, pełne odwrócenie zaniku jąder występowało w ciągu 24 tygodni. Po 11-tygodniowym podawaniu leku, powrót zdolności rozrodczych następował po 7 tygodniach od zakończenia stosowania leku. Z tego względu należy przypuszczać, że bikalutamid może powodować okresowe zmniejszenie płodności lub niepłodność u ludzi.

Badania genotoksyczności nie wykazały jakiegokolwiek działania mutagennego bikalutamidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Składniki otoczki:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkości opakowań: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200, 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

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

18594

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

2011-08-19

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-07-25