

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Accord, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg bicalutamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka powlekana, okrągła, dwuwypukła, barwy białej do białawej, z wytłoczonym "B 50" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli mężczyźni, w tym pacjenci w podeszłym wieku: jedna tabletka (50 mg) raz na dobę.

Leczenie produktem Bicalutamide Accord należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem stosowania analogu LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

Dzieci i młodzież: bicalutamid nie jest wskazany do stosowania u dzieci ani u młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem bicalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona kumulacja leku (patrz punkt 4.4.).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bicalutamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie leku jest przeciwwskazane u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie bikalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty.

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

Bikalutamid jest metabolizowany w dużym stopniu w wątrobie. Wyniki badań sugerują, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby eliminacja bikalutamidu może być wolniejsza i może to prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bikalutamid należy stosować ostrożnie. Podczas stosowania leku należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby, z powodu możliwości wystąpienia zmian w wątrobie. Wystąpienie większości zmian spodziewane jest podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

Rzadko obserwowano ciężkie zmiany w wątrobie i niewydolność wątroby w trakcie stosowania bikalutamidu, a nawet zgon (patrz punkt 4.8.).

Jeśli zmiany są ciężkie, należy przerwać leczenie bikalutamidem.

U pacjentów płci męskiej otrzymujących leki działające agonistycznie wobec LHRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy. Może się to objawiać jako cukrzyca lub utrata kontroli glikemii u osób z wcześniej występującą cukrzycą. Należy zatem rozważyć monitorowanie stężenia glukozy we krwi pacjentów otrzymujących bikalutamid w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Stwierdzono, że bikalutamid hamuje aktywność enzymów cytochromu P-450 (CYP 3A4). Dlatego podczas leczenia bikalutamidem leki metabolizowane głównie przez CYP 3A4 powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.3. i 4.5.).

Laktoza: produkt leczniczy zawiera laktozę. 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 interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych między bikalutamidem i analogami LHRH.

W badaniach *in vitro* wykazano, że R-enancjomer bikalutamidu jest inhibitorem izoenzymu CYP 3A4, w mniejszym stopniu hamującym aktywność izoenzymów CYP 2C9, 2C19, 2D6.

Chociaż badania z antypiryną jako markerem aktywności enzymów cytochromu P-450 nie wykazały, by bikalutamid wchodził w interakcje z antypiryną, to jednak badania z midazolamem pokazują, że po jednoczesnym przyjmowaniu bikalutamidu i midazolamu przez 28 dni średnia powierzchnia pola pod krzywą (AUC) dla midazolamu zwiększyła się maksymalnie o 80%. Może to mieć znaczenie szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym. W związku z tym, jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu i bikalutamidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz cyklosporyny lub leków blokujących kanały wapniowe. Może być wskazane zmniejszenie dawki wyżej wymienionych leków, szczególnie, jeśli istnieją oznaki nasilenia działania lub działań niepożądanych. W przypadku stosowania cyklosporyny zaleca się dokładne monitorowanie jej stężenia w osoczu oraz stanu klinicznego pacjenta na początku i po zakończeniu stosowania bikalutamidu.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz innych leków hamujących utlenianie leków, np. cymetydyny lub ketokonazolu. Teoretycznie, może to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu w osoczu, co z kolei może teoretycznie prowadzić do zwiększenia działań niepożądanych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bicalutamide Accord jest przeciwwskazany u osób płci żeńskiej i nie wolno podawać go kobietom w ciąży ani kobietom w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zaznaczyć, że niekiedy mogą występować zawroty głowy lub senność (patrz punkt 4.8). Każdy pacjent, u którego wystąpią opisane objawy powinien zachować szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określa się 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 działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie
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	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmniejszenie popędu płciowego Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
	Często	Senność
Zaburzenia serca	Często	Zawał serca (odnotowano przypadki śmiertelne) ⁴ Niewydolność serca ⁴
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc ⁵ . Odnotowano przypadki zgonów.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha Zaparcia Nudności
	Często	Niestrawność Wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg	Często	Hepatotoksyczność,

żółciowych		żółtaczką, hypertransaminasemia ¹
	Rzadko	Niewydolność wątroby ² Odnotowano przypadki zgonów.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie Nadmierne owłosienie i (lub) odrastanie włosów Suchość skóry Świąd Wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Ginekomastia i tklliwość piersi ³
	Często	Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ośłabienie Obrzęk
	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

1. Zmiany czynności wątroby rzadko mają nasilenie ciężkie i najczęściej były przemijające; ustępujące lub ulegające złagodnieniu w czasie kontynuacji leczenia lub po jego przerwaniu.
2. Wymienione jako jedno z działań niepożądanych po uzyskaniu danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstotliwość określona została na podstawie przypadków niewydolności wątroby zgłaszanych od pacjentów z ramienia otwartego badania EPC otrzymującego bikalutamid w dawce 150 mg.
3. Może być zmniejszona przez równoczesne zastosowanie kastracji.
4. 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 skojarzeniu z agonistami LHRH w porównaniu ze stosowaniem bikalutamidu w monoterapii w leczeniu raka prostaty.
5. Wymienione jako działanie niepożądane po uzyskaniu danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstotliwość określona została na podstawie przypadków śródmiąższowego zapalenia płuc zgłaszanego w randomizowanym okresie leczenia 150 mg bikalutamidu w badaniu EPC.

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień dotyczących przypadków przedawkowania. Ponieważ bikalutamid należy do związków anilidowych, teoretycznie istnieje ryzyko rozwoju methemoglobinemii. Występowanie methemoglobinemii obserwowano po przedawkowaniu u zwierząt. Zgodnie z tym ostre zatrucie pacjenta może powodować wystąpienie sinicy. Nie ma specyficznej odtrutki; należy zastosować leczenie 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. Zalecane jest ogólne leczenie podtrzymujące z częstym monitorowaniem parametrów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i substancje podobne, antyandrogeny
Kod ATC: L02B B03.

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem pozbawionym innej aktywności endokrynnej. Bikalutamid wiąże się z receptorem androgenowym, nie powodując ekspresji genu i w ten sposób

hamując stymulację androgenową. Wynikiem zahamowania stymulacji androgenowej jest regresja guzów gruczołu krokowego. Z klinicznego punktu widzenia, u niektórych pacjentów, przerwanie leczenia może prowadzić do zespołu z odstawienia antyandrogenów.

Bikalutamid jest mieszaniną racemiczną. Aktywność antyandrogenową wykazuje prawie wyłącznie enancjomer R.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniany. Nie ma dowodów o znaczeniu klinicznym na to, że pokarm wpływa na jego biodostępność.

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

Z powodu długiego okresu półtrwania kumulacja enancjomeru R w osoczu po podaniu bikalutamidu codziennie w dawce 50 mg raz na dobę zwiększa się około 10-krotnie.

Podczas podawania leku Bicalutamide Accord, tabletki, w dawce 50 mg raz na dobę stężenie w osoczu enancjomeru R w stanie stacjonarnym wynosi około 9 mikrogramów/ml. W stanie stacjonarnym aktywny enancjomer R stanowi 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.

Na farmakokinetykę enancjomeru R nie wpływa wiek pacjenta, zaburzenie czynności nerek oraz łagodne do umiarkowanego zaburzenie czynności wątroby. Udowodniono, że ciężka niewydolność wątroby powoduje wolniejszą eliminację enancjomeru R z osocza.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna 96%, R- bikalutamid 99,6%) i jest ekstensywnie metabolizowany (poprzez utlenianie i sprzęganie z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są wydalone poprzez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach.

W badaniu klinicznym średnie stężenie bikalutamidu w nasieniu mężczyzn, którzy otrzymali bikalutamid w dawce 150 mg wynosiło 4,9 mikrograma/ml. Ilość bikalutamidu potencjalnie przekazywanego partnerce podczas stosunku płciowego jest niewielka – przypuszczalnie wynosi około 0,3 mikrograma/kg. Wartość ta jest mniejsza niż ta, która wywoływała zmiany u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest czystym i silnym antagonistą receptora androgenowego u zwierząt eksperymentalnych i u ludzi. Głównym drugorzędowym działaniem farmakologicznym jest indukcja mieszanej, zależnej od CYP450 aktywności oksydaz w wątrobie. Indukcji enzymów 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 komórek Leydiga i hepatocytów oraz rozwój nowotworów lub raków z nich się wywodzących; u potomstwa zaburzenia różnicowania płciowego samców, odwracalne upośledzenie płodności u samców. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego działania mutagennego bikalutamidu. Uważa się, że wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach nie mają znaczenia 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 K-30

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z PVC/PVDC/Aluminium.

Bicalutamide 50 mg tabletki powlekane jest pakowany w blistry, opakowania mogą zawierać: 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje 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

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow

Middlesex HA1 4 HF

Wielka Brytania

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

17960

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

2011/03/11

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO