

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Kabi, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg bicalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancja pomocnicza: Każda tabletki zawiera 88,93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe do białawych, okrągłe, dwuwypukłe, tabletki powlekane.

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 podania

Mężczyźni dorośli oraz w podeszłym wieku: jedna tabletki powlekana (50 mg) raz na dobę o tej samej porze (najczęściej rano lub wieczorem), z posiłkiem lub bez posiłku.

Droga podania: Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Leczenie bicalutamidem należy rozpocząć przynajmniej 3 dni przed włączeniem leczenia analogiem LHRH lub w tym samym czasie, co kastracja chirurgiczna.

Dzieci i młodzież: Bicalutamide Kabi nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu bicalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). U tych pacjentów bicalutamid powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4).

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

4.3 Przeciwwskazania

Bicalutamide Kabi jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży.

Bicalutamide Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na bikalutamid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Nie należy stosować bikalutamidu jednocześnie z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia powinno być prowadzone pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty, a następnie pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom.

Bikalutamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Wyniki badań wykazują, że wydalenie bikalutamidu może być wolniejsze u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co może prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. W związku z tym bikalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy rozważyć wykonywanie okresowych badań czynności wątroby z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby. W większości przypadków zaburzenie czynności wątroby może wystąpić podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

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

Ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu 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.

Należy okresowo monitorować czynność serca u pacjentów z chorobami serca.

U mężczyzn otrzymujących agonistów LHRH zaobserwowano zmniejszenie tolerancji na glukozę. Może to objawiać się cukrzycą i utratą kontroli glikemii u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą. Należy rozważyć monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów otrzymujących bikalutamid w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Ponieważ bikalutamid hamuje aktywność układu enzymatycznego cytochromu P 450 (CYP 3A4), należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu z lekami metabolizowanymi głównie przez izoenzym CYP 3A4. (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Laktoza: Bicalutamide Kabi zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować 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 stwierdzono interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych pomiędzy bikalutamidem, a analogami LHRH.

Z badań *in vitro* wynika, że R-enancjomer bikalutamidu jest inhibitorem izoenzymu CYP 3A4, z jednoczesnym słabszym działaniem hamującym aktywność izoenzymów CYP 2C9, 2C19 oraz 2D6.

Chociaż w badaniach *in vitro* wykazano możliwość hamującego działania bikalutamidu na czynność cytochromu 3A4, liczne badania kliniczne wykazały, iż zakres hamowania większości leków metabolizowanych przez cytochrom P450 prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego.

Jednakże hamujący wpływ bikalutamidu na aktywność izoenzymu CYP 3A4 może mieć znaczenie w przypadku stosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowanych w wątrobie. 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, jeżeli istnieje dowód 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 stosowania bikalutamidu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu z innymi lekami, które mogą hamować procesy utleniania, np. cymetydyna lub ketokonazol. Może to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu w osoczu, co teoretycznie może prowadzić do nasilenia występowania działań niepożądanych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bicalutamide Kabi jest przeciwwskazany u kobiet i nie wolno stosować go u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Płodność:

Obserwowano przemijające zaburzenia płodności u samców w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Należy przypuszczać, że bikalutamid może powodować zmniejszenie płodności lub niepłodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu 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 częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Bicalutamide Kabi.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioworuchowy i pokrzywka Depresja		
Zaburzenia psychiczne					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Śródmiąższowa choroba płuc		
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, nudności		Wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, bilirubinemia, cholestaza i żółtaczką), powiększenie wątroby. Zmiany te rzadko mają nasilenie ciężkie i często były przemijające, ustępujące lub ulegające poprawie podczas kontynuacji leczenia bikalutamidem lub po jego przerwaniu (patrz punkt 4.4).			Niewydolność wątroby. U pacjentów leczonych bikalutamidem rzadko występowała niewydolność wątroby, a związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy jej występowaniem, a stosowaniem bikalutamidu nie został potwierdzony. Należy rozważyć okresowe badanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd		Suchość skóry	

Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Krwiomocz			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia, tklliwość piersi. Objawy te zmniejszono poprzez równoczesne zastosowanie kastracji. U większości pacjentów stosujących bicalutamid w dawce 150 mg w monoterapii dochodziło do ginekomastii i (lub)bolesności piersi. W badaniach klinicznych u około 5% pacjentów objawy te były ciężkie. Po zakończeniu leczenia, zwłazsza po długotrwałym leczeniu ginekomastia nie ustępuje w sposób samoistny.						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uderzenia gorąca.	Astenia					
Ponadto, w badaniach klinicznych podczas stosowania bicalutamidu w monoterapii lub bicalutamidu w skojarzeniu z analogiem LHRH odnotowano następujące działania niepożądane:							
Klasyfikacja układów i narządów	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 ($< 1/10\ 000$)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, impotencja						

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk, uogólniony ból, ból w miednicy, dreszcze	Ból w jamie brzusznej, ból w klatce piersiowej, ból głowy, pleców i szyi	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, potliwość, hirsutyzm	Łysienie	
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcie	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyspepsja, wzdęcie	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, bezsenność	Senność	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała, cukrzyca	Brak łąknienia, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Anemia		Małopłytkowość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Oddawanie moczu w nocy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	
Zaburzenia serca				Niewydolność serca, dławica piersiowa, zaburzenia przewodnictwa, w tym wydłużenie odcinka PR i QT, arytmie oraz niespecyficzne zmiany w obrazie EKG.

Ponadto, w badaniach klinicznych, podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu i analogu hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca (jako możliwe działanie niepożądane w opinii lekarzy klinicznych, z częstością > 1%). Nie ma dowodów, że istnieje związek przyczynowy z leczeniem.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania bikalutamidu. Ponieważ bikalutamid należy do anilidów, istnieje ryzyko rozwoju methemoglobinemii. Methemoglobinemię stwierdzono po przedawkowaniu bikalutamidu u zwierząt. Dlatego też 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 w moczu w postaci niezmienionej. Zalecane jest ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym częste monitorowanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwandrogeny, kod ATC: L02B B03.

Bikalutamid jest niesteroidowym przeciwandrogenem nie wykazującym innej aktywności endokrynej. Wiąże się z receptorem androgenowym, nie powodując ekspresji genu i w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku tego hamowania dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. U niektórych pacjentów przerwanie leczenia bikalutamidem może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia androgenów.

Bikalutamid jest racematem, którego aktywność przeciwandrogenowa jest powodowana prawie wyłącznie przez jego (R)-enancjomer.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Brak 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.

Po długotrwałym podawaniu bikalutamidu, stężenie maksymalne (R)-enancjomeru w osoczu krwi zwiększa się 10-krotnie w porównaniu ze stężeniami stwierdzanymi po jednokrotnym podaniu dawki 50 mg bikalutamidu.

W wyniku podawania zalecanej dawki 50 mg bikalutamidu na dobę, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 9 µg/ml, i z powodu długiego okresu półtrwania stan stacjonarny zostaje osiągnięty po około 1 miesiącu stosowania.

Właściwości farmakokinetyczne (R)-enancjomeru nie zależą od wieku, zaburzeń czynności nerek albo łagodnych lub średnich zaburzeń czynności wątroby. Istnieje dowód, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (R)-enancjomer jest wolniej usuwany z osocza.

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

W badaniach klinicznych stwierdzono, że średnie stężenie (R)-enancjomeru w nasieniu mężczyzn przyjmujących 150 mg bicalutamidu wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bicalutamidu potencjalnie przekazywana partnerce podczas stosunku jest mała i wynosi około 0,3 µg/kg mc. Jest to wartość mniejsza od tej, która wywołuje zmiany u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bicalutamid jest silnym przeciwandrogenem i inhibitorem oksydazy o mieszanej funkcji u zwierząt. Zmiany w organach docelowych u zwierząt wliczając rozwój guzów (komórek Leydiga, tarczycy, wątroby i nowotworów z nich się wywodzących; zaburzenia różnicowania płciowego u potomstwa płci męskiej; przemijające zaburzenie płodności u samców) są jednoznacznie związane z działaniem farmakologicznym bicalutamidu. Nie obserwowano indukcji enzymów u ludzi i nie uważa się, że te doniesienia mają znaczenie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Badania genotoksyczności nie wykazały jakiegokolwiek działania mutagennego bicalutamidu. Stwierdzono, że żadne z obserwowanych u zwierząt działań niepożądanych nie mają znaczenia klinicznego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym 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 leku, powrót zdolności rozrodczych następował po 7 tygodniach od zakończenia stosowania produktu leczniczego. Z tego względu należy przypuszczać, że bicalutamid może powodować zmniejszenie płodności lub niepłodność, także u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Powidon K-30

Magnezu stearynian

Otoczka: Opadry White (Y-1-7000) o składzie:

Hypromeloza 5 CP (E464)

Makrogol 400,

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w opakowaniach:

14 tabletek powlekanych (1 x 14 tabletek),
28 tabletek powlekanych (2 x 14 tabletek),
30 tabletek powlekanych (3 x 10 tabletek),
50 tabletek powlekanych (5 x 10 tabletek),
56 tabletek powlekanych (4 x 14 tabletek),
60 tabletek powlekanych (6 x 10 tabletek),
90 tabletek powlekanych (9 x 10 tabletek),
100 tabletek powlekanych (10 x 10 tabletek)
w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court
Farnham Road, Bordon
Hampshire GU35 0NF
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18282

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

03.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.06.2011