

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Accord, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg bicalutamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem "B 50" po jednej stronie i gładkie 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

Dawkowanie:

Dorośli mężczyźni, w tym pacjenci w podeszłym wieku: jedna tabletki (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: bicalutamid jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci (patrz punkt 4.3).

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

Nie ma doświadczenia w stosowaniu bicalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min).

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 bicalutamidu. Teoretycznie można w tym przypadku rozważyć przyjmowanie jednej tabletki co drugi dzień, aczkolwiek nie ma doświadczenia z takim stosowaniem bicalutamidu (patrz punkt 4.4.).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty.

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.).

Leczenie przeciwandrogenowe może wydłużać odstęp QT. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Bicalutamide Accord u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT w wywiadzie i u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka włącznie z możliwością wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Terapia przeciwandrogenowa może powodować zmiany w morfologii plemników. Chociaż wpływ bikalutamidu na morfologię spermy nie był oceniany i nie donoszono o takich zmianach u pacjentów leczonych produktem Bicalutamide Accord, pacjenci i (lub) ich partnerki powinni stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie i przez 130 dni po zakończeniu terapii produktem Bicalutamide Accord (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

U pacjentów przyjmujących bikalutamid zgłaszano nasilenie działania przeciwzakrzepowego pochodnych kumaryny, które może prowadzić do wydłużenia czasu protrombinowego (ang.

Prothrombin Time, PT) oraz zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio, INR*). W niektórych przypadkach występowało ryzyko krwawienia. Zaleca się ścisłą kontrolę PT/INR oraz należy rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5).

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. Zgłaszano przypadki zwiększenia czasu protrombinowego (PT) i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w przypadku jednoczesnego stosowania przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny z bikalutamidem. Podczas podawania bikalutamidu pacjentom przyjmującym jednocześnie przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, należy dokładnie monitorować PT/INR oraz rozważyć dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.4).

Ponieważ leczenie przeciwandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT, należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie produktu Bicalutamide Accord z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT lub produktami leczniczymi mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, takimi jak leki należące do klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np.: amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), leki przeciwarytmiczne, metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, itp. (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji prowadzone były wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Bicalutamide Accord jest przeciwwskazany u kobiet i nie wolno podawać go kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Bicalutamide Accord jest przeciwwskazany w trakcie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano odwracalne zaburzenie płodności u samców (patrz punkt 5.3). Należy założyć występowanie okresowej ograniczonej płodności lub niepłodności u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono, aby produkt Bicalutamide Accord wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zaznaczyć, że niekiedy może występować senność. Każdy pacjent, u którego wystąpią opisane objawy powinien zachować szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono 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 mięśnia sercowego (odnotowano przypadki śmiertelne) ¹ Niewydolność serca ¹
	Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc . Odnotowano przypadki śmiertelne.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha Zaparcia Nudności
	Często	Niestrawność Wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, żółtaczką, hipertransaminazemia ²
	Rzadko	Niewydolność wątroby ³ Odnotowano przypadki zgonów.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie Nadmierne owłosienie i (lub) odrastanie włosów,

		Wysypka Suchość skóry Świąd
	Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Ginekomastia i tkliwość piersi ⁴
	Często	Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Osłabienie Obrzęk
	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

1. Obserwowano w badaniach farmakoepidemiologicznych agonistów LHRH i antyandrogenów stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wydaje się być zwiększone w przypadku stosowania bikalutamidu w dawce 50 mg w skojarzeniu z agonistami LHRH.
2. Zmiany czynności wątroby rzadko mają ciężki przebieg, często były przemijające, ustępowały lub ulegały poprawie w czasie trwania leczenia lub po jego zaprzestaniu.
3. Niewydolność wątroby występowała w rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych bikalutamidem, ale związku przyczynowego nie ustalono w sposób pewny. Należy rozważyć regularne monitorowanie czynności wątroby (patrz także punkt 4.4).
4. Może być zmniejszona w przypadku jednoczesnej kastracji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień dotyczących przypadków przedawkowania bikalutamidu u ludzi. 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.

Mechanizm działania

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem pozbawionym innej aktywności endokrynej. 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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna 96%, R- bicalutamid 99,6%) i jest ekstensywnie metabolizowany (poprzez utlenianie i sprzęganie z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są wydalane poprzez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach. Po wydaleniu z żółcią następuje hydroliza glukuronidów. Nie stwierdza się bicalutamidu w postaci niezmienionej w moczu.

Metabolizm

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 bicalutamidu 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.

Eliminacja

W badaniu klinicznym średnie stężenie R-bicalutamidu w nasieniu mężczyzn, którzy otrzymali bicalutamid w dawce 150 mg wynosiło 4,9 mikrograma/mL. Ilość bicalutamidu 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.

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyka enancjomeru R nie zależy od wieku pacjenta, czynności nerek, łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Udowodniono, że ciężka niewydolność wątroby powoduje wolniejszą eliminację enancjomeru R.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest silnym antyandrogenem i induktorem enzymów o mieszanej funkcji oksydazy u zwierząt. Oprócz zmian w docelowych narządach, u zwierząt obserwowano również guzy tarczycy. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Atrofia kanalików nasiennych jąder to spodziewany efekt działania leków z grupy antyandrogenów, obserwowany u wszystkich badanych gatunków. Ustąpienie atrofii jąder nastąpiło po 4 miesiącach od zakończenia podawania w 6-miesięcznym badaniu na szczurach, w którym ekspozycja na bicalutamid odpowiadała ekspozycji podczas stosowania u ludzi. Nie obserwowano ustąpienia objawów w czasie 24 tygodni od zakończenia podawania w 12-miesięcznym badaniu. Ustąpienie atrofii jąder nastąpiło jednak po 6 miesiącach od zakończenia podawania w 12-miesięcznym badaniu na psach, w którym

ekspozycja była od 3 do 7-krotne większa w porównaniu do ekspozycji po dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi.

W badaniu dotyczącym płodności, w którym ekspozycja na bikalutamid odpowiadała tej występującej podczas stosowania leku u ludzi, u samców szczurów obserwowano wydłużenie czasu do skutecznego krycia bezpośrednio po 11 tygodniach podawania leku. Działanie to ustępowało po 7 tygodniach przerwy w podawaniu.

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

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z PVC/PVDC/Aluminium.
Produkt leczniczy Bicalutamide Accord 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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17960

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.01.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**