

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Kabi, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 88,93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe do białawych, okrągłe, dwuwypukłe, tabletki powlekane o średnicy 7 mm, z wytłoczeniem „DB01” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

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 podawania

Dawkowanie

Mężczyźni dorośli oraz w podeszłym wieku: jedna tabletki (50 mg) raz na dobę.

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

Zaburzenia czynności nerek: nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może dochodzić do zwiększonej kumulacji produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bicalutamide Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu lub cyzaprydu z bikalutamidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia powinno być prowadzone pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty.

Bikalutamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Wyniki badań wykazują, że eliminacja bikalutamidu 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 lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

Rzadko obserwowano ciężkie, zakończone zgonem pacjenta zaburzenia czynności wątroby oraz niewydolność wątroby podczas leczenia bikalutamidem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby należy przerwać leczenie bikalutamidem.

U mężczyzn leczonych agonistami LHRH zaobserwowano zmniejszenie tolerancji na glukozę. Może to objawiać się cukrzycą lub 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).

Terapia przeciwandrogenowa może powodować wydłużenie odstępu QT

U pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie lub z ryzykiem wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5) lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń typu *torsade de pointes* przed rozpoczęciem stosowania bikalutamidu.

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 bikalutamidem, pacjenci i (lub) ich partnerki powinni stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie i przez 130 dni po zakończeniu leczenia bikalutamidem.

U pacjentów stosujących jednocześnie bikalutamid i pochodne kumaryny obserwowano wydłużenie czasu protrombinowego (ang. Prothrombin Time, PT) oraz zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). Należy rozważyć ścisłą kontrolę PT/INR oraz dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera 88,93 mg laktozy jednowodnej. Nie należy stosować go u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 badania kliniczne z zastosowaniem antypiryny jako markera aktywności cytochromu P 450 (CYP) nie wykazały potencjalnej interakcji z bikalutamidem, średnia ekspozycja na midazolam (AUC) zwiększyła się o około 80% po jednoczesnym podawaniu bikalutamidu przez 28 dni. Takie zwiększenie może mieć znaczenie w przypadku stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym. Dlatego też jednoczesne stosowanie bikalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu ze związkami takimi jak cyklosporyna i blokery kanałów wapniowych. Wskazane może być zmniejszenie dawki wymienionych produktów leczniczych, szczególnie, 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 produktami leczniczymi, które mogą hamować procesy utleniania, np. cymetydyna lub ketokonazol, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia bikalutamidu w osoczu, co teoretycznie może prowadzić do nasilenia występowania działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym z połączeń z białkami osocza. Zgłaszano przypadki nasilonego działania warfaryny oraz innych leków przeciwzakrzepowych, będących pochodnymi kumaryny, podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu. Niektóre przypadki wiążano z ryzykiem wystąpienia krwawienia. U pacjentów stosujących jednocześnie bikalutamid i pochodne kumaryny zaleca się ściśle monitorowanie PT/INR oraz należy rozważyć dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Terapia przeciwandrogenowa może powodować wydłużenie odstępu QT. Należy szczegółowo rozważyć jednoczesne stosowanie bikalutamidu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstępow QT lub wywołującymi zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bikalutamid jest przeciwwskazany u kobiet i nie wolno stosować go u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Bikalutamid jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano odwracalne zaburzenia płodności u samców (patrz punkt 5.3). Należy brać pod uwagę wystąpienie okresowej ograniczonej płodności lub niepłodności u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby bikalutamid wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zaznaczyć, że czasami mogą wystąpić zawroty głowy i (lub) senność. Każdy pacjent, u którego wystąpi senność, 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 $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmniejszenie libido, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
	Często	Senność
Zaburzenia serca	Często	Zawał mięśnia sercowego (zgłaszano śmiertelne przypadki) ⁴ , niewydolność mięśnia sercowego ⁴
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 oraz 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc ⁵ (zgłaszano śmiertelne przypadki)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcia, nudności
	Często	Niestrawność, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, żółtaczką, hipertransaminazemia ¹
	Rzadko	Niewydolność wątroby ² (zgłaszano śmiertelne przypadki)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, nadmierne owłosienie/ odrastanie włosów, suchość skóry, świąd, wysypka
	Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Ginekomastia i tkliwość piersi ³
	Często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie, obrzęki
	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

- ¹ Zaburzenia czynności wątroby rzadko mają ciężki przebieg, często były przemijające, ustępowały bądź ulegały poprawie w czasie trwania leczenia lub po jego przerwaniu.
- ² Wymienione jako działanie niepożądane, po przeanalizowaniu danych zebranych po wprowadzeniu bikalutamidu do obrotu. Częstość występowania danego działania niepożądanego została określona na podstawie zgłoszeń wystąpienia niewydolności wątroby pochodzących z otwartego badania Early Prostate Cancer (EPC) z zastosowaniem bikalutamidu w dawce 150 mg.
- ³ Mogą być zmniejszone w przypadku jednoczesnej kastracji.
- ⁴ Obserwowano w badaniu farmakoepidemiologicznym agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący LHRH (Luteinising Hormone Releasing Hormone – LHRH) i przeciwandrogenów stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego. Zwiększone ryzyko wystąpienia działania niepożądanego wystąpiło w trakcie stosowania bikalutamidu w dawce 50 mg w skojarzeniu z agonistami LHRH. W trakcie leczenia raka gruczołu krokowego z zastosowaniem bikalutamidu w monoterapii, w dawce 150 mg, nie obserwowano wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
- ⁵ Wymienione jako działanie niepożądane, po przeanalizowaniu danych zebranych po wprowadzeniu bikalutamidu do obrotu. Częstość występowania danego działania niepożądanego została określona na podstawie zgłoszeń wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc pochodzących z randomizowanego badania Early Prostate Cancer (EPC) z zastosowaniem bikalutamidu w dawce 150 mg.

Zwiększona wartość PT/INR: Po dopuszczeniu bikalutamidu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia interakcji pomiędzy lekami przeciwzakrzepowymi, będącymi pochodnymi kumaryny a bikalutamidem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania bikalutamidu. 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: L02BB03

Mechanizm działania

Bikalutamid jest niesteroidowym przeciwandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Wiaże 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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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 wydalone przez nerki i z żółcią, w przybliżeniu w równych proporcjach.

Metabolizm

(S)-enancjomer jest szybko wydalany w porównaniu z (R)-enancjomerem, którego okres półtrwania w osoczu krwi wynosi około 1 tygodnia.

W wyniku codziennego podawania bikalutamidu, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu zwiększa się 10-krotnie, co wynika z jego długiego okresu półtrwania.

W wyniku podawania bikalutamidu w dawce dobowej 50 mg, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu, w stanie stacjonarnym osiąga poziom 9 mikrogramów/ml. Z całkowitej liczby enancjomerów obecnych w osoczu w stanie stacjonarnym, 99% stanowi (R)-enancjomer, który odgrywa dominującą rolę w działaniu terapeutycznym.

Eliminacja

W badaniach klinicznych średnie stężenie (R)-enancjomeru w nasieniu mężczyzn przyjmujących bikalutamid w dawce dobowej 150 mg wynosiło 4,9 mikrograma/ml. Ilość bikalutamidu, który potencjalnie może zostać przekazany partnerce podczas współżycia płciowego jest niewielka i wynosi około 0,3 mikrograma/kg. Jest to wartość mniejsza od tej, która wywołuje zmiany u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka (R)-enancjomeru nie zależy od wieku, zaburzeń czynności nerek ani łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Wykazano, że u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (R)-enancjomer jest wolniej wydalany z osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest silnym przeciwandrogenem i induktorem oksydazy o mieszanej funkcji u zwierząt. Zmiany w organach docelowych u zwierząt wliczając rozwój guzów są związane z działaniem farmakologicznym bikalutamidu. Atrofia kanalików nasiennych jąder to spodziewany efekt działania leków z grupy przeciwandrogenów, obserwowany u wszystkich badanych gatunków. W badaniach przedklinicznych obserwowano atrofię jąder, która była częściowo odwracalna.

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 podczas przechowywania

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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych 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 Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18282

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.04.2017 r.

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

18.03.2020 r.