

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicalutamide Accord, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg bicalutamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 159,84 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczeniem „IO1” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Bicalutamide Accord jest także wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego bez przerzutów u pacjentów, u których kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna, lub stosowanie innych leków nie jest właściwe lub akceptowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni, w tym pacjenci w podeszłym wieku: jedna tabletki powlekana 150 mg doustnie raz na dobę.

Bicalutamide Accord powinien być stosowany nieprzerwanie przez co najmniej 2 lata lub do czasu progresji choroby.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek: nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczeń w stosowaniu bicalutamidu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

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 Accord jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3)

Sposób podania

Tabletki należy połykać w całości popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu lub cyzaprydu z bicalutamidem 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.

Bicalutamid 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 bicalutamidu. Dlatego bicalutamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań czynności wątroby. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby mogą wystąpić podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bicalutamidem.

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

U pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby ze zwiększeniem stężenia PSA, należy rozważyć zaprzestanie leczenia bicalutamidem.

Bicalutamid hamuje aktywność enzymów układu enzymatycznego cytochromu P 450 (CYP 3A4), dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez izoenzym CYP 3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Odnotowano rzadkie przypadki nadwrażliwości na światło wśród pacjentów przyjmujących bicalutamid. Należy poradzić pacjentom, aby unikali bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne i promieniowanie UV podczas stosowania bicalutamidu. Należy rozważyć stosowanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym. W przypadku trwałej i (lub) ciężkiej nadwrażliwości na światło należy stosować leczenie objawowe.

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

Terapia antyandrogenowa może powodować zmiany w morfologii plemników. Chociaż wpływ bicalutamidu na morfologię spermy nie był oceniany i nie donoszono o takich zmianach u pacjentów leczonych bicalutamidem, pacjenci i (lub) ich partnerki powinni stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie i przez 130 dni po zakończeniu terapii bicalutamidem.

U pacjentów przyjmujących bicalutamid zgłaszano nasilenie działania przeciwzkrzepowego 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 przeciwzkrzepowych (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Substancje pomocnicze

Bicalutamide Accord zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że (R)-enancjomer bicalutamidu 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 P450 (CYP) nie wykazały potencjalnej interakcji z bicalutamidem, średnia ekspozycja na midazolam (AUC) zwiększyła się o około 80% po jednoczesnym podawaniu bicalutamidu przez 28 dni. Takie zwiększenie może mieć znaczenie w przypadku stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym. Dlatego też jednoczesne stosowanie bicalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bicalutamidu 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 oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta podczas rozpoczynania lub po zakończeniu leczenia bicalutamidem.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bicalutamidu z innymi produktami leczniczymi, które mogą hamować procesy utleniania, np. cymetydyna lub ketokonazol, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia bicalutamidu w osoczu, co teoretycznie może prowadzić do nasilenia występowania działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bicalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny o działaniu przeciwzkrzepowym, z połączeń z białkami osocza. Zgłaszano przypadki zwiększenia działania warfaryny i przeciwzkrzepowych pochodnych kumaryny przy jednoczesnym stosowaniu z bicalutamidem.

Terapia antyandrogenowa może spowodować wydłużenie odstępu QT. Należy szczegółowo rozważyć jednoczesne stosowanie Bicalutamide Accord z produktami leczniczymi wydłużającymi odstępek QT lub wywołującymi zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, i tym podobne (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bicalutamide Accord jest przeciwwskazany u kobiet i nie wolno stosować go u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Bicalutamide Accord jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach obserwowano przemijające zaburzenia płodności u samców (patrz punkt 5.3). Należy brać pod uwagę wystąpienie okresowej niepłodności lub bezpłodności u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby bicalutamid wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy jednak zaznaczyć, że czasami może wystąpić 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 $\leq 1/100$);

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

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

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

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość, obrzęk naczyń i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Obniżone libido, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, senność
Zaburzenia serca	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc ^c (zgłaszano śmiertelne przypadki)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, zaparcia, niestrawność, wzdęcia, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, żółtaczką, hipertransaminazemia ^a
	Rzadko	Niewydolność wątroby ^d (zgłaszano śmiertelne przypadki)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Łysienie, nadmierne owłosienie/ odrastanie włosów, suchość skóry ^e , świąd
	Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Ginekomastia i tkliwość piersi ^b
	Często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie
	Często	Ból w klatce piersiowej, obrzęk
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała

^a Zaburzenia czynności wątroby rzadko mają ciężki przebieg, często były przemijające, ustępowały bądź ulegały poprawie w czasie trwania leczenia lub po jego przerwaniu.

^b U większości pacjentów otrzymujących w monoterapii bikalutamid 150 mg występowała ginekomastia i(lub) ból w piersi. W badaniach objawy te były ciężkie u około 5% pacjentów. Ginekomastia może nie ustąpić spontanicznie po przerwaniu leczenia, szczególnie długotrwałego.

^c Ze względu na rodzaj kodowania nazewnictwa działań niepożądanych – terminologia COSTAR - użytego w badaniu Early Prostate Cancer (EPC), „sucha skóra” została zapisana jako „wysypka”. Nie można zatem ustalić oddzielnych częstości występowania działania niepożądanego dla dawki 150 mg. Należy przyjąć częstość występowania po zastosowaniu dawki 50 mg.

^d Wymienione jako działanie niepożądane, po przeanalizowaniu danych zebranych po wprowadzeniu 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.

^e Wymienione jako działania niepożądane, po przeanalizowaniu danych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego 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.

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 u ludzi. 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 z moczem w postaci niezmienionej. Zalecane jest ogólne postępowanie podtrzymujące z częstym monitorowaniem czynności 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 przeciwandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Wiąże się z typem dzikim lub normalnym receptora androgenowego, nie powodując ekspresji genu i w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku tego hamowania dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. Od strony klinicznej, u niektórych pacjentów przerwanie leczenia bikalutamidem może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia androgenów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Bikalutamid 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 hormonalnego lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii (pierwotne naświetlanie strumieniem zewnętrznym). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,7 roku, u 36,6% wszystkich pacjentów otrzymujących bikalutamid i 38,17% 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 w ogólnym przeżyciu przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 9,7 roku i śmiertelności wynoszącej 31,4% [współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) = 1,01; 95%

przedział ufności (ang. *confidence interval* – CI) 0,94 do 1,09]. Jednakże, w dalszych analizach podgrup obserwowano pewne tendencje.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia w czasie na podstawie oceny wg Kaplana- Meiera u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2. Przeżycie z progresją choroby pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup.

Populacja analizowana	Leczenie	Zdarzenia (%) po 3 latach	Zdarzenia (%) po 5 latach	Zdarzenia (%) po 7 latach	Zdarzenia (%) po 10 latach
Obserwacja (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapia (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radykalna prostatektomia (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabela 3. Przeżycie całkowite pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup.

Populacja analizowana	Leczenie	Zdarzenia (%) po 3 latach	Zdarzenia (%) po 5 latach	Zdarzenia (%) po 7 latach	Zdarzenia (%) po 10 latach
Obserwacja (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapia (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radykalna prostatektomia (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

W grupie pacjentów z miejscową chorobą, przyjmujących bikalutamid w monoterapii, nie było znamiennej różnicy w przeżyciu bez postępu choroby. Nie było znaczącej różnicy w całkowitym czasie przeżycia u pacjentów z miejscową chorobą przyjmujących bikalutamid jako leczenie uzupełniające po radioterapii (HR = 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) lub radykalnej prostatektomii (HR = 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). W grupie pacjentów z miejscową chorobą poddanych obserwacji, wystąpiła tendencja do zmniejszonego przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR = 1,15; 95% CI: 1,00 do 1,32). W związku z tym, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania bikalutamidu w tej grupie pacjentów nie jest korzystny.

W oddzielnym programie, skuteczność bikalutamidu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, u których występowało wskazanie natychmiastowej kastracji, oceniano przy użyciu złożonej analizy dwóch badań obejmujących 480 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (M0), którzy nie byli wcześniej leczeni. Przy śmiertelności wynoszącej 56% i medianie obserwacji 6,3 roku, nie wykazano istotnej różnicy w zakresie przeżycia między grupą chorych otrzymującą bikalutamid i grupą chorych, u których w leczeniu zastosowano kastrację (HR = 1,05; CI 0,81 do 1,36), czego nie można było potwierdzić statystycznie.

Złożona analiza wyników 2 badań klinicznych obejmujących 805 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (M1), którzy nie byli wcześniej leczeni a ich wskaźnik umieralności wynosił 43%, wykazała, że leczenie bikalutamidem jest mniej skuteczne niż kastracja, jeśli chodzi o czas przeżycia (HR=1,30; CI 1,04 do 1,65). Szacowana różnica przeżycia wynosi 42 dni (6 tygodni) przy średnim czasie przeżycia wynoszącym 2 lata.

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.3 i 4.6)

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 do 96%, (R)-enancjomer >99%) i jest intensywnie metabolizowany (w wyniku utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są wydalane przez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach.

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

W wyniku podawania bikalutamidu w dawce dobowej 150 mg, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga wartość około 22 mikrogramów/ml. Z całkowitej liczby enancjomerów obecnych w osoczu w stanie stacjonarnym, 99% stanowi czynny (R)-enancjomer.

Biotransformacja

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

Eliminacja

W badaniach klinicznych średnie stężenie (R)-enancjomeru w nasieniu mężczyzn przyjmujących bikalutamid 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.

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

Specjalne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne (R)-enancjomeru nie zależą od wieku pacjenta, zaburzeń czynności nerek albo od łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Wykazano, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (R)-enancjomer jest wolniej wydalany z osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest silnym antyandrogenem i induktorem enzymów o mieszanej funkcji oksydazy u zwierząt. Zmiany docelowe narządu, w tym indukcja guza (komórki Leydiga, tarczyca, wątroba) u zwierząt, są związane z tymi właściwościami. U ludzi nie obserwowano indukcji enzymatycznej. Atrofia kanalików nasiennych jąder to spodziewany efekt klasy antyandrogenów i było to obserwowane u wszystkich badanych gatunków. Ustąpienie atrofii jąder nastąpiło po 4 miesiącach od zakończenia podawania w 6-miesięcznym badaniu na szczurach (w dawkach powodujących w przybliżeniu 0,6-krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 150 mg). Nie obserwowano ustąpienia objawów w czasie 24 tygodni od zakończenia podawania w 12-miesięcznym badaniu na szczurach (w dawkach powodujących w przybliżeniu 0,9-krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 150 mg). Po 12 miesiącach ciągłego podawania u psów (w dawkach powodujących w przybliżeniu 3-krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 150 mg) częstość występowania atrofii jąder po 6 miesiącach okresu zdrowienia była taka sama u psów z grupy badanej oraz z grupy kontrolnej. W badaniu dotyczącym płodności (w dawkach powodujących

w przybliżeniu 0,6-krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 150 mg) 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 K30

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry 02B580014 white:

Hypromeloza 5 mPas

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

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 przezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium oraz tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 7, 28, 30, 60, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości 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

26025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2020

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

27.10.2022