

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binabic, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg bicalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 62,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy 6,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Binabic 50 mg wskazany jest w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z analogami LHRH lub kastracją chirurgiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni włącznie z mężczyznami w podeszłym wieku

Jedna tabletkę (50 mg) na dobę.

Podawanie bicalutamidu należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem analogu LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Binabic 50 mg nie jest wskazany dla dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby zmiana dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby bicalutamid może się kumulować (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Droga podania: doustna.

Tabletkę należy połykać w całości popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Binabic 50 mg jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6).

Binabic 50 mg jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na bicalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Binabic 50 mg z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początek leczenia powinien odbywać się pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty, a następnie przebieg leczenia pacjenta powinien być regularnie kontrolowany.

Bikalutamid jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Wyniki badań wskazują, że wydalanie bikalutamidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może być wolniejsze i prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu. Dlatego bikalutamid należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby.

Należy rozważyć okresowe wykonywanie prób wątrobowych ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby. Oczekuje się, że większość zmian pojawi się w pierwszych 6 miesiącach podawania bikalutamidu.

Rzadko obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby i niewydolność wątroby, jak również zgłaszano przypadki zgonu związane z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Binabic 50 mg.

U mężczyzn stosujących analogi LHRH obserwowano zmniejszenie tolerancji glukozy, co może powodować cukrzycę lub utratę kontroli glikemicznej u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej cukrzycą. Należy rozważyć kontrolę stężenia glukozy we krwi u pacjentów stosujących bikalutamid w połączeniu z analogami LHRH.

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

Leczenie antyandrogenowe (*ang. androgen-deprivation therapy – ADT*) może spowodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT w wywiadzie i u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Binabic 50 mg należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka obejmujący potencjał wywołania częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*).

Ze względu na zawartość laktozy Binabic 50 mg 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych między bikalutamidem a analogami LHRH.

Badania *in vitro* wykazały, że R-enancjomer bikalutamidu hamuje działanie izoenzymu CYP 3A4 oraz w mniejszym stopniu działanie izoenzymów CYP2C9, 2C19 i 2D6.

Chociaż badania kliniczne z fenazonem, jako markerem aktywności układu enzymatycznego cytochromu P-450 nie wykazały, że bikalutamid oddziaływał z fenazonem, to jednak badania z midazolamem pokazują, że po jednoczesnym przyjmowaniu bikalutamidu i midazolamu przez 28 dni średnia powierzchnia pola pod krzywą eliminacji midazolamu (AUC) 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 szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz cyklosporyny lub leków blokujących kanał wapniowy. Może być

wskazane zmniejszenie dawki wyżej wymienionych leków, szczególnie, jeśli istnieje możliwość nasilenia działań niepożądanych. Stosując cyklosporynę, zaleca się monitorowanie jej stężenia we krwi oraz stanu klinicznego pacjenta podczas rozpoczynania i po zakończeniu leczenia bikalutamidem.

Ponieważ leczenie antyandrogenowe może wydłużać odstęp QT, należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie produktu Binabic 50 mg z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT lub produktami leczniczymi, mogącymi wywołać torsade de pointes, takimi jak leki antyarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

W przypadku jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz innych leków hamujących procesy utleniania, np. cymetydyny lub ketokonazolu, należy zachować ostrożność ze względu na teoretyczną możliwość zwiększenia stężenia bikalutamidu i zwiększenia częstości działań niepożądanych. W badaniach *in vitro* wykazano, że bikalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny, z jej połączeń z białkami osocza. U pacjentów stosujących jednocześnie bikalutamid i pochodne kumaryny zaleca się ściśle monitorowanie czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie bikalutamidu u kobiet jest przeciwwskazane. Nie wolno stosować leku u kobiet w okresie ciąży ani w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby bikalutamid wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jakkolwiek w niektórych przypadkach może pojawić się senność (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność, jeśli wystąpi taki objaw.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	anemia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	zmniejszone libido, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zawroty głowy
	Często	senność
Zaburzenia serca	Często	zawał mięśnia sercowego (zgłaszano przypadki śmiertelne) ⁴ , niewydolność serca ⁴
	Częstość nieznana	wydłużenie odcinka QT
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	śródmiąższowe zapalenie płuc ⁵ . (donoszono o przypadkach zgonów).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból brzucha, zaparcia, nudności
	Często	niestrawność, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	działanie toksyczne na wątrobę, żółtaczką, hipertransaminazemia ¹

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Rzadko	niewydolność wątroby ² . (donoszono o przypadkach zgonów).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	łysienie, nadmierne owłosienie lub ponowny porost włosów, wysypka, suchość skóry, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	ginekomastia i bolesność piersi ³
	Często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	astenia, obrzęki
	Często	ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie masy ciała

1. Zaburzenia czynności wątroby rzadko są ciężkie. Często są krótkotrwałe, przemijające lub ulegają zmniejszeniu podczas kontynuowania terapii lub po odstawieniu leku.
2. Wymieniono jako działanie niepożądane na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość została określona na podstawie występowania działania niepożądanego, niewydolności wątroby, podczas badań otwartych u pacjentów otrzymujących bikalutamid w dawce 150 mg.
3. Może być zmniejszone przez jednoczesną kastrację.
4. Obserwowano w badanych farmakologiczno-epidemiologicznych dotyczących stosowania analogów LHRH i przeciwandrogenów w leczeniu raka prostaty. Ryzyko wystąpienia było większe podczas stosowania bikalutamidu 50 mg w połączeniu z analogami LHRH, ale nie obserwowano zwiększonego ryzyka podczas stosowania bikalutamidu w dawce 150 mg w monoterapii.
5. Wymieniono jako działanie niepożądane na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość została określona na podstawie występowania działania niepożądanego, śródmiąższowego zapalenia płuc, podczas badań randomizowanych u pacjentów otrzymujących bikalutamid 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania bikalutamidu u ludzi. Nie ma specyficznego antidotum na bikalutamid; zaleca się leczenie objawowe. Skuteczność dializy po przedawkowaniu jest wątpliwa, ponieważ bikalutamid w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące włączając częste monitorowanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą hormonów i związków pokrewnych, antyandrogen.
Kod ATC: L02 B B03.

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem pozbawionym innej aktywności endokrynej. Wiąże się z receptorem androgenowym nie powodując ekspresji genu, co powoduje hamowanie stymulacji androgenowej. To hamowanie prowadzi do zmniejszenia guza gruczołu krokowego. Odnotowano, iż przerwanie podawania bikalutamidu może powodować u niektórych pacjentów wystąpienie zespołu odstawienia androgenów.

Bikalutamid jest racematem, którego działanie antyandrogenne jest niemal wyłącznie związane z R-enancjomerem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bikalutamid jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Brak dowodów na jakikolwiek istotny klinicznie wpływ posiłku na biodostępność.

Dystrybucja

S-enancjomer jest szybko eliminowany w porównaniu z R-enancjomerem, którego okres półtrwania wynosi około 1 tygodnia.

Po codziennym podawaniu bikalutamidu stężenie R-enancjomeru kumuluje się w osoczu do wartości około 10-krotnie większych wyniku jego długiego okresu półtrwania.

W schemacie dawkowania 50 mg bikalutamidu na dobę R-enancjomer osiąga stężenie w stanie równowagi stężeń wynoszące 9 µg/ml. W stanie stacjonarnym enancjomer R stanowi około 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.

Metabolizm i eliminacja

Wiek, niewydolność nerek oraz łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby nie wpływają na farmakokinetykę R-enancjomeru. Istnieją dowody że, u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby R-enancjomer jest wolniej eliminowany z osocza.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami (racemat 96%, R-enancjomer > 99%) i jest w dużym stopniu metabolizowany (na drodze utleniania i przemiany do glukuronidów): metabolity bikalutamidu są wydalane przez nerki i z żółcią w prawie równych proporcjach.

W badaniach klinicznych wykazano, iż średnie stężenie R-bikalutamidu w nasieniu mężczyzn otrzymujących bikalutamid 150 mg wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bikalutamidu mogąca potencjalnie dostać się do organizmu partnerek mężczyzn przyjmujących bikalutamid w dawce 150 mg podczas stosunku seksualnego jest niewielka i odpowiada w przybliżeniu 0,3 µg/kg mc. W badaniach na zwierzętach potwierdzono, że ilość ta jest mniejsza niż stężenie, które może spowodować zmiany u potomstwa badanych zwierząt.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest silnym antyandrogenem. U zwierząt wykazuje także zdolność indukowania enzymów z grupy oksydaz. W wyniku tego działania u zwierząt obserwowano zmiany w narządach, w tym również indukcję wzrostu guzów. Wyniki badań na zwierzętach nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania bikalutamidu u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia:

Laktoza jednowodna

Powidon K-25

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry OY-S-9622 o składzie:

Hypromeloza 5 cp (E464)

Tytanu ditlenek (E171)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/aluminium

28 lub 30 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak 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

ONCOGENERIKA Sp. z o.o.

ul. Krzywickiego 5/7

02-078 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15302

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

09.04.20109/ 09.05.2014

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

22-01-2015