

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binabic, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 150 mg bicalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 188,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy 10,5 mm, z linią podziału z jednej strony. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Binabic 150 mg jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego w monoterapii lub jako leczenie uzupełniające po całkowitym usunięciu gruczołu krokowego lub po radioterapii u pacjentów z dużym ryzykiem progresji choroby (patrz punkt 5.1).

Binabic 150 mg 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 akceptowalne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni, włączając mężczyzn w podeszłym wieku: jedna tabletkę 150 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Terapię produktem leczniczym Binabic 150 mg należy prowadzić bez przerwy przez co najmniej 2 lata lub do czasu progresji choroby.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może dochodzić do zwiększonej kumulacji produktu leczniczego w organizmie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Binabic 150 mg jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie bikalutamidu jest przeciwwskazane u kobiet i u dzieci (patrz punkt 4.6).

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie bikalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty.

Bikalutamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dane sugerują, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby eliminacja bikalutamidu może być wolniejsza i może prowadzić do zwiększonej kumulacji bikalutamidu w organizmie. W związku z tym, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bikalutamid należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć wykonywanie okresowych badań parametrów czynności wątroby. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby mogą wystąpić podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

Rzadko obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby i niewydolność wątroby, jak również raportowano przypadki zgonu (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby należy przerwać stosowanie bikalutamidu.

U pacjentów, u których stwierdzono obiektywną progresję choroby wraz ze zwiększonymi wartościami PSA, należy rozważyć przerwanie leczenia bikalutamidem.

Stwierdzono, że bikalutamid hamuje aktywność cytochromu P-450 (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).

Odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło wśród pacjentów przyjmujących bikalutamid. Należy poradzić pacjentom, aby unikali bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne i promieniowanie UV podczas stosowania bikalutamidu oraz rozważyli stosowanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym. W przypadku trwałej i(lub) ciężkiej reakcji 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, a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5) lekarze powinni dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia *torsade de pointes* przed rozpoczęciem leczenia bikalutamidem.

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

U pacjentów przyjmujących jednocześnie bikalutamid i pochodne kumaryny 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 stwierdzono związek z ryzykiem krwawienia. Zaleca się ścisłą kontrolę PT/INR oraz rozważenie dostosowania dawki leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Binabic 150 mg zawiera laktozę

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

Binabic 150 mg zawiera sól

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 lekami i inne rodzaje interakcji

W badaniach *in vitro* wykazano, że R-enancjomer bikalutamidu zmniejsza zarówno aktywność izoenzymu CYP3A4, jak i, w mniejszym, stopniu izoenzymów CYP 2C9, 2C19, 2D6.

Chociaż badania z fenazonem, jako markerem aktywności cytochromu P-450 (CYP) nie wykazały potencjału interakcji z bikalutamidem, to średnia powierzchnia pola pod krzywą eliminacji midazolamu (AUC) zwiększyła się do 80% po jednoczesnym przyjmowaniu bikalutamidu i midazolamu przez 28 dni. Może to mieć znaczenie szczególnie w przypadku produktów leków o wąskim indeksie terapeutycznym. W związku z tym, jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu jest przeciwwskazane (patrz sekcja 4.3) oraz należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz substancji takich jak cyklosporyna lub leki blokujące kanał wapniowy. Może być wskazane zmniejszenie dawki tych leków, szczególnie, jeśli istnieją dowody na nasilone lub niepożądane działanie leku. Stosując cyklosporynę, zaleca się monitorowanie jej stężenia w osoczu oraz stanu klinicznego pacjenta podczas inicjacji i wstrzymaniu leczenia bikalutamidem.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego przepisywania bikalutamidu oraz innych leków mających wpływ na proces utleniania leków, np. cymetydyny lub ketokonazolu. W teorii, istnieje możliwość zwiększenia stężenia bikalutamidu w osoczu, co może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może wypierać warfarynę – pochodną kumaryny, z miejsc jej wiązania z białkami. Zgłaszano przypadki nasilonego działania warfaryny oraz innych pochodnych kumaryny, podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu. U pacjentów stosujących jednocześnie bikalutamid i pochodne kumaryny zaleca się zatem ściśle monitorowanie PT/INR, należy również rozważyć dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie antyandrogenowe może wydłużać odstęp QT, dlatego należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie bikalutamidu z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT lub produktami leczniczymi, mogącymi wywołać *torsades de pointes*, takimi jak leki przeciwaritmiczne 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 dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie bikalutamidu u kobiet jest przeciwwskazane. Nie wolno stosować tego produktu leczniczego u kobiet w okresie 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 założyć występowanie 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 zauważyć, że czasami może wystąpić senność. Każdy pacjent, u którego może to dotyczyć, powinien zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), 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	Często	anemia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	zmniejszone libido, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, senność
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	wydłużenie odcinka QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Często	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	śródmiażdżowe zapalenie płuc ^c (raportowano o przypadkach zgonów)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	ból brzucha, zaparcia, niestrawność, wzdęcia, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	działanie toksyczne na wątrobę, żółtaczką, hipertransaminazemia ^a
	Rzadko	niewydolność wątroby ^d (raportowano o przypadkach zgonów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka
	Często	łysienie, nadmierne owłosienie lub ponowny porost włosów, suchość skóry ^c , świąd
	Rzadko	reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	ginekomastia i bolesność piersi ^b
	Często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	astenia
	Często	ból w klatce piersiowej, obrzęki
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie masy ciała

- Zmiany czynności czynności wątroby rzadko są ciężkie i często były krótkotrwałe, przemijające lub ulegały zmniejszeniu podczas kontynuowania terapii lub po odstawieniu produktu leczniczego.
- U większości pacjentów otrzymujących bikalutamid w monoterapii w dawce 150 mg występowała ginekomastia i (lub) ból piersi. W badaniach objawy te oceniono jako ciężkie u 5%

pacjentów. Ginekomastia może nie ustąpić samoistnie po zakończeniu terapii, szczególnie w przypadku leczenia długotrwałego.

- c. Ze względu na schemat kodowania zastosowany w badaniach EPC, działanie niepożądane „sucha skóra” zakodowano terminem COSTART jako „wysypka”. Dlatego też nie wyznaczono oddzielnej częstości dla tego objawu. Jednakże zakłada się, że dla dawki bikalutamidu 150 mg, jego częstość jest taka sama jak dla dawki 50 mg.
- d. Wymieniono jako działanie niepożądane na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość została określona na podstawie występowania działania niepożądanego - niewydolności wątroby, podczas badań otwartych EPC u pacjentów otrzymujących bikalutamid w dawce 150 mg.
- e. Wymieniono jako działanie niepożądane na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość została określona na podstawie występowania działania niepożądanego - śródmiąższowego zapalenia płuc, podczas badań randomizowanych EPC u pacjentów otrzymujących bikalutamid w dawce 150 mg.

Zwiększona wartość PT/INR: W ramach nadzoru po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki interakcji pomiędzy lekami przeciwzakrzepowymi – 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,

fax: +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 swoistej odtrutki dla bikalutamidu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Zastosowanie dializy może nie przynieść poprawy, ponieważ bikalutamid silnie wiąże się z białkami i nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Zaleca się leczenie objawowe z monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych i stanu ogólnego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogeny, kod ATC: L02B B03

Mechanizm działania

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z receptorem normalnym androgenowym lub typu „dzikiego” nie aktywując ekspresji genu, co powoduje hamowanie stymulacji androgenowej. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego.

U niektórych pacjentów po zakończeniu leczenia bikalutamidem może wystąpić zespół odstawienia antyandrogenów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 ramach łącznej analizy wyników z trzech podwójnie zaślepionych badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonych z udziałem 8113 pacjentów, w której bikalutamid zastosowano jako bezpośrednie leczenie hormonalne 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 było najbardziej wyraźne w grupie pacjentów z dużym ryzykiem progresji. W związku z tym lekarz może zdecydować, że optymalną strategii leczenia pacjenta, u którego występuje małe ryzyko progresji choroby, szczególnie pacjenta po radykalnej prostatektomii, może być odroczenie terapii hormonalnej do momentu wystąpienia objawów świadczących o progresji choroby.

Nie zaobserwowano różnic w ogólnym poziomie przeżywalności 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 wolne od progresji w miejscowo zaawansowanej chorobie według podgrupy terapeutycznej

Populacja poddana analizie	Leczenie	Zdarzenia (%) w 3 roku leczenia	Zdarzenia (%) w 5 roku leczenia	Zdarzenia (%) w 7 roku leczenia	Zdarzenia (%) w 10 roku leczenia
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. Całkowite przeżycie w miejscowo zaawansowanej chorobie według podgrupy terapeutycznej

Populacja poddana analizie	Leczenie	Zdarzenia (%) w 3 roku leczenia	Zdarzenia (%) w 5 roku leczenia	Zdarzenia (%) w 7 roku leczenia	Zdarzenia (%) w 10 roku leczenia
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	bikalutamid 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%

(n=1719)	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 progresji. 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, którzy w przeciwnym razie przebywaliby jedynie pod obserwacją, 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 grupie pacjentów z miejscową chorobą nie jest korzystny.

W oddzielnym programie, skuteczność bikalutamidu 150 mg w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, dla których wskazano natychmiastową kastrację, 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), jednakże, równoważności tych dwóch terapii nie oceniono statystycznie.

Złożona analiza wyników z dwóch badań klinicznych obejmujących 805 wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (M1) przy śmiertelności wynoszącej 43%, wykazała, że leczenie bikalutamidem 150 mg 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

Brak przeprowadzonych badań obejmujących dzieci i młodzież (patrz sekcja 4.3 i 4.6).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bikalutamid po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Nie ma dowodów na klinicznie istotny wpływ pokarmu na biodostępność.

Dystrybucja

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami (racemat 96%, (R) – enancjomer 99,6%) i w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie (utlenianie i sprzęganie z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są eliminowane przez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach.

Metabolizm

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

W wyniku codziennego podawania bikalutamidu w dawce 150 mg, stężenie (R)-enancjomeru w osoczu zwiększa się około 10-krotnie, co wynika z jego długiego okresu półtrwania. Podczas podawania bikalutamidu w dawce 150 mg raz na dobę stężenie w osoczu (R) – enancjomeru w stanie stacjonarnym wynosi około 22 µg/ml. W stanie stacjonarnym (R) - enancjomer stanowi około 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.

Eliminacja

W badaniach klinicznych wykazano, iż średnie stężenie R-bikalutamidu w nasieniu mężczyzn otrzymujących bikalutamid wynosiło 4,9 mikrograma/ml. Ilość bikalutamidu mogąca potencjalnie

dostać się do organizmu partnerek mężczyzn przyjmujących bikalutamid podczas stosunku seksualnego jest niewielka i odpowiada w przybliżeniu 0,3 mikrograma/kg mc. Jest to wartość mniejsza od tej, która wywołuje zmiany u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyka (R) - enancjomeru nie zależy od wieku pacjenta, zaburzeń czynności nerek, łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Udowodniono, że ciężkie zaburzenia czynności wątroby powoduje wolniejszą eliminację (R) - enancjomeru z osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest silnie działającym antagonistą receptora androgenowego i induktorem enzymów z grupy oksydaz o mieszanej funkcji u zwierząt. W wyniku tego działania, u zwierząt obserwowano zmiany w narządach docelowych, w tym również indukcję wzrostu guzów (komórki Leydiga, tarczyca, wątroba). Nie zaobserwowano indukcji enzymatycznej u ludzi. Atrofia kanalików nasiennych jąder to spodziewany efekt klasy antyandrogenów i była obserwowana u wszystkich badanych gatunków. Ustąpienie atrofii jąder nastąpiło po 4 miesiącach od zakończenia podawania w 6-miesięcznym badaniu na szczurach (w dawkach w przybliżeniu równych 0,6 krotnemu stężeniu terapeutycznemu u ludzi w zalecanej dawce 150 mg). Nie obserwowano ustąpienia w czasie 24 tygodni od zakończenia podawania w 12-miesięcznym badaniu na szczurach (w dawkach w przybliżeniu równych 0,9 krotnemu stężeniu terapeutycznemu u ludzi w dawce 150 mg). Po 12 miesiącach ciągłego podawania u psów (w dawkach w przybliżeniu równych 3 krotnemu stężeniu terapeutycznemu u ludzi w dawce 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 płodności (w dawce w przybliżeniu równej 0,6 krotnemu stężeniu terapeutycznemu u ludzi w dawce 150 mg) u samców szczurów obserwowano wydłużenie czasu kojarzenia w parę natychmiast po 11 tygodniach podawania leku. Działanie to ustępowało po 7 tygodniach przerwy w podawaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia:

Laktoza jednowodna

Powidon K-25

Karboksymetylokskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry OY-S-9622 o składzie:

Hypromeloza 5 cp

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

28, 30 lub 98 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

Vipharm S.A..

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15303

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.04.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.05.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.01.2021