

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
M. J. G.

2009-03-11

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prostide, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg bicalutamidu (*Bicalutamidum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 62,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie raka gruczołu krokowego w zaawansowanym stadium w skojarzeniu z terapią analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli mężczyźni, w tym osoby w podeszłym wieku: jedna tabletką powlekana (50 mg) na dobę zażywana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Droga podania: doustna

Tabletkę należy połknąć w całości popijając płynem.

Leczenie bicalutamidem należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH lub równocześnie z kastracją chirurgiczną.

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się stosowania produktu Prostide u dzieci i młodzieży.

Niewydolność nerek: Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia w stosowaniu bicalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.).

Niewydolność wątroby: Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy może kumulować się u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Prostide, 50 mg jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży.

Produkt Prostide, 50 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednocześnie podawanie terfenadyny, astemizolu lub cyzaprydu z produktem Prostide, 50 mg (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem specjalisty, następnie pacjenci powinni być poddani stałej obserwacji.

Bikalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Z danych klinicznych wynika, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby eliminacja bikalutamidu może być wolniejsza, co prowadzi do zwiększonej kumulacji leku w ustroju. Z tego względu, u pacjentów ze stwierdzonymi umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Proside, 50 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością.

W rzadkich przypadkach obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby podczas stosowania bikalutamidu (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkich zaburzeń należy przerwać leczenie produktem Proside.

Podczas leczenia należy rozważyć okresowe badanie parametrów czynności wątroby ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności tego narządu. Większość zmian parametrów czynności wątroby występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia produktem Proside, 50 mg. Ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu bikalutamidu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bikalutamid można stosować u tych pacjentów wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

U pacjentów z chorobą serca zaleca się okresowe monitorowanie czynności układu krążenia.

Produkt Proside, 50 mg zawiera laktozę. 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 stwierdzono interakcji farmakodynamicznych ani farmakokinetycznych między bikalutamidem i analogami LHRH.

W badaniach *in vitro* wykazano, że R-enantjomer bikalutamidu jest inhibitorem izoenzymu CYP 3A4, w mniejszym stopniu hamującym izoenzymy CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Mimo, że badania *in vitro* wykazały możliwość hamowania aktywności cytochromu 3A4 przez bikalutamid, wiele badań klinicznych wykazało, że skala tej inhibicji w odniesieniu do większości leków metabolizowanych przez cytochrom P450 prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego.

Niemniej jednak, w odniesieniu do leków o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowanych w wątrobie, zahamowanie CYP 3A4 powodowane przez bikalutamid może mieć pewne znaczenie. W związku z tym przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu i cyzaprydu. Należy zachować ostrożność podając bikalutamid jednocześnie z lekami takimi jak cyklosporyna i blokery kanału wapniowego. W tym przypadku może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków, szczególnie jeżeli zostanie wykazane nasilenie działania leku lub pojawią się działania niepożądane. W przypadku stosowania cyklosporyny, zaleca się staranne monitorowanie jej stężenia w osoczu i stanu klinicznego pacjenta po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia bikalutamidem.

Należy zachować ostrożność podając bikalutamid pacjentom przyjmującym leki hamujące procesy utleniania w wątrobie, np. cymetydynę i ketokonazol. Może to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu w osoczu, co teoretycznie może doprowadzić do nasilenia jego działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że bikalutamid może wypierać lek przeciwwzakrzepowy z grupy pochodnych kumaryny, warfarynę, z miejsc jej wiązania z białkami. Z tego powodu zaleca się regularne monitorowanie czasu protrombinowego przy rozpoczynaniu leczenia bikalutamidem u pacjentów otrzymujących leki przeciwwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.

4.6 Cięża i laktacja

Nie dotyczy, ponieważ tego produktu leczniczego nie stosuje się u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak zwrócić uwagę, że czasami w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy lub senność (patrz punkt 4.8). Wszyscy pacjenci, u których takie objawy wystąpiły powinni zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia produktem Prostide, 50 mg mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane:

Układ lub narząd	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nagłe uderzenia gorąca	Astenia			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia, tkliwość gruczołów piersiowych. Można zmniejszyć ich nasilenie poprzez jednoczesną kastrację. U większości pacjentów otrzymujących bicalutanid w dawce 150 mg w monoterapii występuje ginekomastia i (lub) ból piersi. W badaniach objawy te uznano za poważne w grupie do 5% pacjentów. Ginekomastia może nie ustąpić samoistnie po odstawieniu leku, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia.				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd		Sucha skóra	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, nudności		Wymioty	

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zmiany w obrębie wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, hiperbilirubinemia, cholestaza i żółtaczką), powiększenie wątroby. Zmiany te rzadko mają ciężki przebieg i na ogół mają charakter przejściowy, ustępując lub zmniejszając się w trakcie dalszego leczenia lub po jego odstawieniu (patrz punkt 4.4).			U pacjentów leczonych bikalutaniem rzadko obserwowano niewydolność wątroby, jednak nie ustalono faktycznego związku przy czynowo-skutkowego. Należy rozważyć okresowe badanie wskaźników czynności wątroby (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Śródmiąższowa choroba płuc		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwimocz		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka		
Zaburzenia psychiczne			Depresja		
Dodatkowo w badaniach klinicznych, w trakcie leczenia bikalutaniem z analogiem LHRH lub bez takiego analogu, opisano następujące działania niepożądane:					
Układ lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia wzwodu, impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk, uogólniony ból, ból w obrębie miednicy, dreszcze	Bóle brzucha, ból w klatce piersiowej, ból głowy, ból pleców, ból szyi		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, pocenie się, hirsutyzm	Utrata włosów		

Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcie	Suchość w ustach, dyspepsja, wzdęcia		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, bezsennaść	Sennaść		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała, cukrzyca	Jadłowstręt, hiperglikemia, ubytke masy ciała		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość			Malopłytkowość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częste oddawanie moczu w nocy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpierśia			Duszność		
Zaburzenia serca					Niewydolność serca, dławica piersiowa, zaburzenia przewodnictwa w tym wydłużenie odstępów PR i QT, zaburzenia rytmu i nieswoiste zmiany w EKG

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie opisano żadnego przypadku przedawkowania. Ponieważ bikalutamid należy do związków anilidowych, istnieje teoretyczne ryzyko rozwoju methemoglobinemii. Methemoglobinemie obserwowano po przedawkowaniu u zwierząt. W związku z tym u pacjenta z ostrym zatruciem może wystąpić sinica. Nie ma swoistej odtrutki; należy zastosować leczenie objawowe. Dializa może nie być pomocna, ponieważ bikalutamid silnie wiąże się z białkami i nie wykrywa się go w postaci niezmienionej w moczu. Wskazane jest ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym częste monitorowanie parametrów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny, kod ATC: L02BB03.

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem, niewykazującym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z receptorami androgenowymi, nie powodując ekspresji genu, w ten sposób hamując stymulację androgenową. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej następuje regresja

guza gruczołu krokowego. W warunkach klinicznych u niektórych pacjentów po zakończeniu leczenia bikalutamidem może wystąpić zespół odstawienia antyandrogenów.

Bikalutamid jest mieszaniną racemiczną, a za jego aktywność przeciwandrogenową odpowiada prawie wyłącznie enancjomer R.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Nie ma dowodów na obecność klinicznie istotnego wpływu pokarmu na biodostępność leku.

Enancjomer S jest szybko wydalany w odróżnieniu od enancjomeru R, którego okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 tygodnia.

Po długotrwałym podawaniu bikalutamidu, szczytowe stężenie enancjomeru R w osoczu zwiększa się około 10-krotnie w porównaniu do stężeń mierzonych po podaniu jednorazowej dawki 50 mg bikalutamidu.

Schemat dawkowania polegający na podawaniu 50 mg bikalutamidu na dobę skutkuje stężeniem enancjomeru R w stanie równowagi na poziomie 9 µg/ml, a uwzględniając jego okres półtrwania, stan równowagi osiągnąć jest po około 1 miesiącu leczenia.

Farmakokinetyka enancjomeru R nie zależy od wieku pacjenta, zaburzeń czynności nerek ani łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Wykazano, że u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby enancjomer R jest wolniej eliminowany z osocza.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna wiąże się z białkami osocza w 96%, a enancjomer R w ponad 99%) i jest silnie metabolizowany (na drodze utleniania i sprzegania z kwasem glukuronowym): metabolity są wydalone w moczu i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest czystym i silnym antagonistą receptora androgenów u zwierząt doświadczalnych i człowieka. Drugim istotnym działaniem farmakologicznym jest indukcja wieloczynnościowych oksydaz zależnych od CYP450 w wątrobie. Zmiany narządów docelowych u zwierząt są wyraźnie związane z głównym i drugorzędowym działaniem farmakologicznym bikalutamidu. Należą do nich inwolucja tkanek zależnych od androgenów; gruczolaki pęcherzykowe tarczycy, rozrost komórek wątroby i komórek Leydiga, nowotwory niezłośliwe i złośliwe; zaburzenie różnicowania płci u potomstwa płci męskiej; odwracalne zaburzenie płodności u płci męskiej. Indukcji enzymatycznej obserwowanej u zwierząt nie stwierdzono u ludzi. Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego potencjału bikalutamidu. Uważa się, że wszystkie niekorzystne działania zaobserwowane w badaniach na zwierzętach nie mają znaczenia w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Powidon K-25

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry OY-S-9622 zawierająca:

Hypromeloza 5 cP (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al/PVC/PVDC

Wielkość opakowania: 28 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów, Polska

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15496

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

29.04.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.04.2008