

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bicalutamidă Labormed 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bicalutamidă 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 188,0 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu o linie mediană pe una din fețe. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bicalutamidă Labormed 150 mg este indicat în monoterapie sau ca tratament adjuvant la prostatectomia radicală sau la radioterapie la pacienții cu neoplasm de prostată în stadiu local avansat și risc crescut de progresie a bolii.

Bicalutamidă Labormed 150 mg, este indicat, de asemenea, la pacienții cu neoplasm de prostată local avansat fără metastaze, pentru care castrarea chirurgicală sau altă intervenție medicală nu este considerată potrivită sau acceptabilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Bărbați adulți, inclusiv vârstnici: doza recomandată este un comprimat Bicalutamidă Labormed 150 mg administrat oral, o dată pe zi.

Bicalutamidă Labormed 150 mg se administrează continuu pentru cel puțin 2 ani sau până la progresia bolii.

Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. O acumulare crescută poate apărea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată - severă (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Bicalutamidă Labormed este contraindicat la femei și copii (vezi pct. 4.6).

Bicalutamidă Labormed nu trebuie administrat pacienților care au prezentat reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea concomitentă de Bicalutamidă Labormed și terfenadină, astemizol sau cisapridă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inițierea tratamentului trebuie făcută sub directă supraveghere a unui specialist.

Bicalutamida este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Există date care sugerează că eliminarea poate fi mai lentă la subiecții cu insuficiență hepatică severă, aceasta putând determina acumularea bicalutamidei. De aceea, Bicalutamidă Labormed 150 mg trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Trebuie luată în considerare efectuarea periodică a testelor funcției hepatice, datorită posibilității apariției modificărilor hepatice. Majoritatea modificărilor sunt așteptate să apară în primele 6 luni ale tratamentului cu Bicalutamidă Labormed 150 mg.

Rar au fost observate modificări hepatice severe și insuficiență hepatică pe parcursul terapiei cu Bicalutamidă Labormed 150 mg (vezi pct. 4.8). Dacă modificările sunt severe, tratamentul cu Bicalutamidă Labormed 150 mg trebuie întrerupt.

Pentru pacienții care prezintă o progresie a bolii și o creștere a PSA, trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu Bicalutamidă Labormed 150 mg.

Bicalutamida a demonstrat un efect inhibitor asupra citocromului P450 (CYP 3A4), de aceea trebuie supravegheat atent tratamentul concomitent cu medicamente metabolizate predominant de CYP 3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Tratamentul de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT.

La pacienții cu antecedente de sau factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct 4.5) medicii ar trebui să evalueze raportul risc/beneficiu, inclusiv potențialul de torsada vârfurilor înainte de a începe tratamentul cu bicalutamidă.

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au arătat că R-bicalutamida este un inhibitor al CYP3A4 cu efecte inhibitoare mai reduse asupra activității CYP2C9, 2C19 și 2D6. Deși studiile clinice cu antipirină ca marker pentru activitatea citocromului P450 (CYP) au evidențiat lipsa interacțiunii potențiale cu Bicalutamidă Labormed 150 mg, expunerea medie a midazolamului (ASC) a crescut cu până la 80% după co-administrarea cu Bicalutamidă Labormed 150 mg timp de 28 zile. Pentru medicamentele cu indice terapeutic mic, o astfel de creștere poate fi relevantă. De aceea, administrarea concomitentă a terfenadinei, astemizolului și cisapridei este contraindicată (vezi pct. 4.3) iar administrarea

Bicalutamidă Labormed 150 mg concomitent cu compuși precum ciclosporină și blocante ale canalelor de calciu trebuie făcută cu precauție. Pentru aceste medicamente poate fi necesară reducerea dozelor, în special dacă există dovezi ale intensificării reacțiilor adverse. În cazul ciclosporinei, este recomandată o monitorizare atentă a concentrațiilor plasmatice și a stării clinice după inițierea sau oprirea tratamentului cu Bicalutamidă Labormed 150 mg.

Trebuie acordată atenție în cazul prescrierii Bicalutamidă Labormed 150 mg asociat altor medicamente care pot inhiba oxidarea medicamentului, de exemplu cimetidină și ketoconazol. Teoretic, se poate produce creșterea concentrației plasmatice de bicalutamidă, cu creșterea frecvenței reacțiilor adverse.

Studiile *in vitro* au demonstrat că bicalutamida poate deplasa anticoagulantul cumarinic warfarină de pe situsurile de legare de proteinele plasmatice. De aceea, se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină dacă se inițiază tratamentul cu bicalutamidă la pacienții tratați deja cu anticoagulante cumarinice.

Deoarece tratamentul de privare de androgeni poate prelungi intervalul QTc, trebuie evaluată cu atenție folosirea concomitentă a bicalutamidei cu medicamente care prelungesc intervalul QTc sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor, cum sunt antiaritmicele din clasa IA (de exemplu, chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice etc. (vezi pct.4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Bicalutamida este contraindicată la femei și nu trebuie administrată femeilor gravide sau mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca acest medicament să afecteze abilitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, trebuie subliniat faptul că pot apărea cazuri izolate de somnolență. Pacienții afectați trebuie să aibă grijă.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1. Frecvența reacțiilor adverse

Aparate și sisteme	Frecvență	Reacții
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate, incluzând angioedem și urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Diminuare a libidoului Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală Somnolență
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri

Tulburări respiratorii, toracice si mediastinale	Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială ^c (au fost raportate cazuri letale)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală Constipație Greață Dispepsie Flatulență
Tulburări hepato-biliare	Frecvente	Hepatotoxicitate, icter, hipertransaminazemie ^a
	Rare	Insuficiența hepatică ^d (au fost raportate cazuri letale)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Frecvente	Alopecie Hirsutism/recreșterea părului Xerodermie ^c Prurit
	Rare	Reacție de fotosensibilitate
Tulburări renale si ale căilor urinare	Frecvente	Hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte frecvente	Ginecomastie și sensibilitate a sânilor ^b
	Frecvente	Tulburări erectile
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie
	Frecvente	Durere toracică Edem
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere în greutate

^a Modificările hepatice sunt rar severe și sunt frecvent tranzitorii, se remit sau se ameliorează dacă terapia este continuată sau dacă tratamentul este întrerupt. Trebuie luată în considerare testarea periodică a funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

^b Majoritatea pacienților tratați cu bicalutamidă 150 mg în monoterapie prezintă ginecomastie și/sau dureri la nivelul sânilor. În aceste studii simptomele au fost considerate ca fiind severe până la 5% dintre pacienți. Este posibil ca ginecomastia să nu se remită spontan după întreruperea tratamentului în special după un tratament prelungit.

^c Datorită convențiilor de codificare utilizate în studiile EPC, reacția adversă de „xerodermie” a fost codificată cu termenul COSTART de „erupție cutanată tranzitorie”. Nu poate fi precizat un alt descriptor de frecvență separat pentru doza de 150 mg bicalutamidă deoarece se presupune aceeași frecvență ca pentru doza de 50 mg.

^d Listat ca reacție adversă în urma revizuirii datelor post-comercializare. Frecvența a fost determinată de incidența reacțiilor adverse raportate ca insuficiență hepatică la pacienții care au primit tratament în regim deschis în brațul de bicalutamidă 150 mg al studiilor EPC.

^e Listat ca o reacție adversă în urma revizuirii datelor post-comercializare. Frecvența a fost determinată de incidența reacțiilor adverse raportate de pneumonie interstițială în perioada de tratament randomizat a studiilor EPC cu 150 mg.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul la om.

Nu există un antidot specific; tratamentul trebuie să fie simptomatic. Este posibil ca dializa să nu fie utilă, deoarece bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se găsește nemodificată în urină. Sunt indicate măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea frecventă a semnelor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiandrogeni, codul ATC: L02BB03.

Bicalutamida este un antiandrogen nesteroidian, lipsit de altă activitate endocrină. Se leagă de receptorii androgenici fără activarea exprimării genice și inhibă stimularea androgenică. Rezultatul acestei inhibări este regresia tumorii prostatei. Clinic, întreruperea administrării bicalutamidei poate duce la apariția „sindromului de întrerupere androgenic” la un anumit tip de pacienți.

O analiză combinată a 3 studii clinice placebo-controlate, dublu orb la 8113 pacienți a evaluat bicalutamida 150 mg (bicalutamida) ca tratament la pacienții cu cancer de prostată localizat (T1-T2, N0 sau NX, M0) sau local avansat (T3-T4, orice N, M0, T1-T2, N+, M0) fără metastaze, unde medicamentul a fost administrat ca terapie hormonală imediată sau ca adjuvant la prostatectomia radicală sau radioterapie (în special iradiere externă). După o perioadă de urmărire mediană de 9,7 ani, 36,6% respectiv 38,17% dintre pacienții cărora li s-a administrat medicamentul și respectiv placebo au prezentat o progresie obiectivă a bolii.

O reducere a riscului de progresie a bolii a fost observată în majoritatea grupurilor de pacienți dar a fost mai evidentă la cei cu cel mai mare risc de progresie a bolii.

De aceea, clinicienii pot decide că strategia medicală optimă la pacienții cu risc scăzut de progresie a bolii, în special în cazul terapiei adjuvante după prostatectomie radicală, este amânarea terapiei hormonale până la apariția semnelor de progresie a bolii.

În general în intervalul median de urmărire de 9,7 ani nu s-au observat diferențe în ceea ce privește intervalul de supraviețuire generală, procentul de mortalitate fiind de 31,4 %. (RR=1,01; ÎI 95% 0,94 - 1,09). Totuși au fost observate anumite diferențe în analiza subgrupurilor.

Date privind supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală a pacienților cu boală local avansată bazată pe estimarea Kaplan-Meier sunt prezentate pe scurt în următoarele tabele:

Tabel 2. Supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu boală local avansată pe subgrupuri de tratament

Populația analizată	Braț de tratament	Evenimente (%) la 3 ani	Evenimente (%) la 5 ani	Evenimente (%) la 7 ani	Evenimente (%) la 10 ani
Monitorizare în așteptare (n=657)	bicalutamidă 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapie (n=305)	bicalutamidă 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Prostatectomie radicală (n=1719)	bicalutamidă 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabel 3. Supraviețuirea globală la pacienții cu boală local avansată pe subgrupuri de tratament

Populația analizată	Braț de tratament	Evenimente (%) la 3 ani	Evenimente (%) la 5 ani	Evenimente (%) la 7 ani	Evenimente (%) la 10 ani
Monitorizare în așteptare (n=657)	bicalutamidă 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapie (n=305)	bicalutamidă 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Prostatectomie radicală (n=1719)	bicalutamidă 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

La pacienții cu boală localizată, care au fost tratați cu bicalutamidă 150 mg în monoterapie, nu s-au observat diferențe semnificative în supraviețuirea fără progresia bolii. La pacienții cu boală localizată, care au fost tratați cu bicalutamidă ca tratament adjuvant, după radioterapie (RR=0,98; 95% ÎI 0,80 – 1,20) sau prostatectomie radicală (RR=1,03; 95% ÎI 0,85 până la 1,25) nu s-au observat diferențe semnificative în supraviețuirea globală. La acești pacienți, care altfel ar fi fost monitorizați în așteptare, s-a observat, de asemenea, chiar o tendință de scădere a supraviețuirii, comparativ cu lotul placebo (RR=1,15, ÎI 95% 1,00-1,32). Luând în considerare aceste date, profilul risc-beneficiu al administrării bicalutamidei 150 mg nu este considerat favorabil la acest grup de pacienți.

Într-un program separat, eficacitatea bicalutamidă 150 mg pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată local avansat non-metastatic pentru care a fost indicată castrarea imediată, a fost demonstrată printr-o analiză combinată a 2 studii cu 480 pacienți în prealabil netratați, cu cancer prostatic non-metastatic (M0). La mortalitate de 56% și timp mediu de supraviețuire de 6,3 ani, nu au fost diferențe semnificative între bicalutamidă 150 mg și castrare (RR=1,05; ÎI 95% 0,81 - 1,36); oricum, comparația dintre cele două tratamente nu poate fi concludentă din punct de vedere statistic.

O analiză combinată a datelor rezultate în urma a două studii care au inclus 805 pacienți cu boala metastatică (M1), netratați anterior, cu o mortalitate de 43%, bicalutamidă 150 mg s-a demonstrat a fi mai puțin eficace decât castrarea chirurgicală în ceea ce privește intervalul de supraviețuire (RR=1,30; ÎI 95% 1,04 - 1,65), cu o diferență numerică estimată în interval până la deces de 42 zile (6 săptămâni) peste timpul mediu de supraviețuire la 2 ani.

Bicalutamida este un amestec racemic la care activitatea anti-androgenică este aproape în exclusivitate datorată enantiomerului R.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bicalutamida este bine absorbită după administrare orală. Nu există dovezi privind influențarea relevantă clinic a biodisponibilității de către alimente.

Enantiomerul S este eliminat rapid comparativ cu enantiomerul R, acesta din urmă având un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ o săptămână.

În condițiile administrării zilnice a bicalutamidei, enantiomerul R se acumulează până la un nivel plasmatic de 10 ori mai mult, ca o consecință a timpului său de înjumătățire plasmatică lung.

Concentrații plasmatice la starea de echilibru ale enantiomerului R, de aproximativ 22 micrograme/ml sunt observate după administrarea zilnică de bicalutamidă 150 mg. La starea de echilibru, enantiomerul R, predominant activ, reprezintă 99% din totalul enantiomerilor circulanți.

Farmacocinetica enantiomerului R nu este influențată de vârstă, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară - moderată. Există dovezi că enantiomerul R este mai lent eliminat din plasmă la subiecții cu insuficiență hepatică severă.

Bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (racematul 96%, enantiomerul R > 99%) și metabolizată intensiv (prin oxidare și glucuronidare); metaboliții săi sunt eliminați pe cale renală și biliară în proporții aproximativ egale.

Într-un studiu clinic concentrația medie a R-bicalutamidă în sperma bărbaților în tratament cu bicalutamidă 150 mg a fost de 4,9 micrograme/ml. Cantitatea de bicalutamidă transferată unei femei în timpul contactului sexual este mică fiind de aproximativ 0,3 micrograme/kg. Această cantitate este sub limita necesară pentru a induce modificări embrionare la animalele de laborator.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bicalutamida este un antiandrogenic puternic și un inductor funcțional mixt al enzimelor oxidante la animale.

La animale, modificările organelor țintă (celule Leydig, tiroidă, ficat), inclusiv inducția tumorală, sunt legate de aceste acțiuni. Inducția enzimatică nu a fost observată la om. Nici unul dintre rezultatele testelor preclinice nu este considerat a avea relevanță pentru tratamentul pacienților cu carcinom de prostată în stadiu avansat.

Atrofia tubilor seminiferi este un efect predictiv cu antiandrogeni și a fost observat la toate speciile examinate. Reversibilitatea atrofiei testiculare a apărut la 24 săptămâni după 12 luni de studiu de toxicitate cu doze repetate, de asemenea, reversia funcțională a fost evidentă la 7 săptămâni după sfârșitul perioadei de dozare de 11 săptămâni, în studiile reproductive. La om, trebuie asumate perioadele de fertilitate sau subfertilitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Povidonă K 25

Amidonglicolat de sodiu tip A

Stearat de magneziu

Film:

Opadry OY-S-9622

Hipromeloză 5cP

Dioxid de titan

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44B, Sector 3,
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12194/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.