



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bicalutamidă Atb 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bicalutamidă 50 mg.

Excipienți: conține lactoză monohidrat 61 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, plane pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bicalutamidă Atb 50 mg este indicat în tratamentul cancerului de prostată în stadiu avansat în combinație cu terapia cu analogi ai hormonului eliberator al hormonului luteinizant (LHRH) sau castrarea chirurgicală.

4.2 Doze și mod de administrare

Bărbați adulți, inclusiv pacienți vârstnici: 50 mg (1 comprimat) o dată pe zi, la aceeași oră (de obicei dimineața sau seara), cu sau fără alimente.

Copii și adolescenți

Bicalutamidă nu este indicată la copii și adolescenți. (vezi pct. 4.3.)

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu lichid.

Tratamentul cu bicalutamidă trebuie început cu cel puțin 3 zile înainte de începerea tratamentului cu un analog LHRH, sau în același timp cu castrarea chirurgicală.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență privind utilizarea



bicalutamidei la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei $< 30 \text{ ml/min}$) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Se poate produce acumularea substanței active la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Bicalutamida este contraindicată la femei și copii.

Bicalutamida nu trebuie administrată pacienților care au prezentat o reacție de hipersensibilitate la substanța activă.

Administrarea concomitentă a bicalutamidei cu terfenadină, astemizol și cisapridă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inițierea tratamentului trebuie făcută sub directă supraveghere a unui medic specialist.

Bicalutamida este metabolizată într-o proporție mare în ficat. Datele sugerează că eliminarea poate fi mai lentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ceea ce poate duce la acumularea crescută a substanței active. Astfel, bicalutamida trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Modificări hepatice severe și insuficiența hepatică au fost observate rar în timpul utilizării bicalutamidei (vezi pct. 4.8.). Dacă modificările sunt severe este necesară întreruperea tratamentului cu bicalutamidă.

Monitorizarea periodică a funcției hepatice trebuie avută în vedere datorită posibilelor modificări hepatice. Majoritatea modificărilor apar în primele 6 luni de la inițierea terapiei cu bicalutamidă.

A fost observată o scădere a toleranței la glucoză la pacienții care au primit analogi ai LHRH. Aceasta se poate manifesta sub formă de diabet sau prin pierderea controlului glicemiei la pacienții deja diagnosticați cu diabet zaharat. Astfel, la pacienții care primesc bicalutamidă în combinație cu analogi ai LHRG se va acorda atenție monitorizării glicemiei.

S-a demonstrat că bicalutamida inhibă izoenzima 3A4 a citocromului P450, astfel încât sunt necesare precauții la administrarea concomitentă cu medicamente metabolizate predominant de CYP 3A4, (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există nici o dovadă a unei interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice între bicalutamidă și analogi ai LHRH.

Studiile *in vitro* au arătat faptul că enantiomerul R al bicalutamidei acționează ca un inhibitor al CYP 3A4 având efecte inhibitoare mai mici asupra activității CYP 2C9, 2C19 și 2D6.

Deși studiile clinice care au utilizat antipirina ca marker a activității citocromului P450 (CYP) nu au demonstrat potențialul interacțiunii unui medicament cu bicalutamida, în medie, expunerea la midazolam

(ASC) a crescut până la 80% după administrarea concomitentă cu bicalutamidă timp de 28 de zile. Pentru medicamentele cu un index terapeutic apropiat o astfel de creștere poate fi relevantă. Astfel, utilizarea concomitentă de terfenadină, astemizol și cisapridă este contraindicată (vezi pct. 4.3) și este necesară prudență la administrarea concomitentă a bicalutamidei cu medicamente cum sunt ciclosporina și blocanții canalelor de calciu. Poate fi necesară reducerea dozelor pentru aceste medicamente, în special dacă există dovezi ale creșterii efectelor sau unor reacții adverse ale medicamentelor. Pentru ciclosporină, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmaticice și a stării clinice a pacienților la inițierea sau întreruperea terapiei cu bicalutamidă.

Este necesară prudență și în cazul administrării de bicalutamidă pacienților care utilizează medicamente care inhibă procesul de oxidare la nivelul ficatului, de exemplu cimetidina sau ketoconazolul. Aceasta poate duce la creșterea valorilor concentrației plasmaticice a bicalutamidei, care teoretic ar putea conduce la o creștere a reacțiilor adverse.

Studiile *in vitro* au demonstrat că bicalutamida poate deplasa anticoagulantul cumarinic, warfarina, de pe locul de legare de proteinele plasmaticice. Prin urmare, este recomandat să se monitorizeze cu atenție timpul de protrombină, dacă se inițiază utilizarea bicalutamidei la pacienți tratați deja cu anticoagulante cumarinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

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

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

Este improbabil ca bicalutamida să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie notat că în mod ocazional pot apărea amețeli sau somnolență. Pacienții afectați trebuie să fie precauți.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenției:

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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, incluzând edemul angioneurotic și urticaria.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: depresie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: boală pulmonară interstițială.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: diaree, greață.

Rare: vărsături.



Tulburări hepato-biliare

Frecvente: modificări hepatice (valori serice crescute ale transaminazelor, colestază și icter)¹.

Foarte rare: insuficiență hepatică².

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit,

Rare: xerodermie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: hematurie.

Tulburări ale aparatului genital și sânilor

Foarte frecvente: sensibilitate a sânilor³, ginecomastie³.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: bufeuri.

Frecvente: astenie.

¹ Modificările hepatice sunt rar severe și sunt frecvent tranzitorii, se remit sau se ameliorează dacă terapia este continuată sau dacă tratamentul este întrerupt (vezi pct. 4.4).

² Insuficiența hepatică a apărut foarte rar la pacienții tratați cu bicalutamidă, dar nu a fost stabilită cu precizie o relație de cauzalitate. Trebuie luată în considerare efectuarea periodică de teste ale funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

³ Pot fi reduse prin castrare concomitentă

Suplimentar, următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice în timpul tratamentului cu bicalutamidă asociată cu un analog LHRH.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie.

Foarte rare: trombocitopenie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: diabet zaharat, creștere în greutate.

Mai puțin frecvente: anorexie, hiperglicemie, scădere în greutate.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, insomnie.

Mai puțin frecvente: somnolență.

Tulburări cardiace

Foarte rare: angină pectorală, insuficiență cardiacă, tulburări de conducere, incluzând prelungirea intervalelor PR și QT, aritmii și modificări ECG nespecifice.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație.

Mai puțin frecvente: xerostomie, dispepsie, flatulență.



Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie, transpirație, hirsutism.

Mai puțin frecvente: alopecie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: nicturie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: scădere a libidoului, disfuncții erectile, impotență.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: edem, durere, durere pelvină, frisoane.

Mai puțin frecvente: durere abdominală, durere toracică, cefalee, dursalgii, durere cervicală.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență referitoare la supradozajul la om. Nu există antidot specific; tratamentul trebuie să fie simptomatic. Este improbabil ca dializa să fie utilă, deoarece bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și nu este regăsită nemodificată în urină. Este indicată terapia generală 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; nu are efect suplimentar endocrin. Se leagă de receptori androgenici fără activarea expresiei genice, inhibând astfel stimularea androgenică. Rezultatul acestei inhibări este regresivitatea tumorilor de prostată. Din punct de vedere clinic, întreruperea terapiei la unii pacienți poate duce la manifestări de tipul sindromului de întrerupere antiandrogenic.

Bicalutamida este un amestec racemic cu efect antiandrogen, care este datorat aproape exclusiv enantiomerului R.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bicalutamida este bine absorbită după administrarea orală. Nu există dovezi ale unui efect relevant clinic al alimentelor asupra biodisponibilității.

Enantiomerul S este rapid excretat comparativ cu enantiomerul R, al cărui timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o săptămână.

În urma administrării bicalutamidei regulat, zilnic, valorile concentrației plasmatice ale enantiomerului R comparativ cu ale enantiomerului S, sunt de aproximativ 10 ori mai mari, datorită timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare lent.

Concentrația plasmatică de enantiomer R atinge aproximativ 9 micrograme/ml în cazul administrării zilnice a dozei de 50 mg bicalutamidă. Din numărul total de enantiomeri prezenți în plasmă la starea de echilibru există 99% enantiomer R, care are un rol dominant în efectul terapeutic.

Farmacocinetica enantiomerului R nu este influențată de vârstă, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată. S-a arătat că la pacienții cu insuficiență hepatică severă, eliminarea enantiomerului R este mai lentă.



Bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (amestec racemic 96%, enantiomerul R 99,6%) și este metabolizată marcat (prin oxidare și glucuronoconjugare): metaboliții săi sunt excretați renal și biliar în proporții aproximativ egale. După eliminarea biliară, se produce hidroliza metaboliților glucuronoconjugăți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bicalutamida este un antagonist deplin și potent al receptorilor androgenici în studiile experimentale la animale și om. Principala acțiune farmacologică secundară este inducția la nivel hepatic a oxidazelor cu funcții mixte dependente de CYP450. Inducția enzimatică nu a fost observată la om. Organele țintă modificate la animale sunt cert legate de acțiunea farmacologică principală și secundară a bicalutamidei, incluzând involuția țesuturilor androgen-dependente; glandă tiroidă, hiperplazia și neoplazia celulelor hepatice și Leydig sau cancerul; tulburări ale apetitului sexual la masculi; disfuncții reversibile ale fertilității la masculi. Studiile privind genotoxicitatea nu au evidențiat niciun potențial mutagen pentru bicalutamidă. Toate reacțiile adverse observate în studiile la animale sunt considerate specifice speciilor și nu au relevanță la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul:

Lactoză monohidrat
Crospovidonă
Amidon de porumb
Povidonă K30
Laurilsulfat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

HPMC 2910/Hipromeloză 5 cp
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol/PEG 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.



6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.

Str. Valea Lupului, nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3256/2011/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare- Februarie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2011