

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bicalutamidă Accord 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bicalutamidă 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 56 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimate)

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, având marcat pe una din fețe „B 50” și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul cancerului de prostată avansat în asociere cu terapia cu analogi ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) sau castrarea chirurgicală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți de sex masculin, inclusiv vârstnici: un comprimate (50 mg), o dată pe zi.

Tratamentul cu comprimate de 50 mg bicalutamidă trebuie început cu cel puțin 3 zile înaintea începerii tratamentului cu un analog LHRH sau concomitent cu castrarea chirurgicală.

Copii și adolescenți

Utilizarea bicalutamidei este contraindicată la copii și adolescenți. (vezi pct. 4.3).

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 ml/min).

Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă poate apare acumularea crescută a medicamentului. Pe baze teoretice, o doză de 1 comprimat o dată la două zile poate fi luată în considerare în acest caz, dar nu există experiență în acest sens (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Este contraindicată utilizarea la femei, copii și adolescenți (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă de terfenadină, astemizol sau cisapridă cu bicalutamidă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inițierea tratamentului trebuie să se realizeze sub supravegherea directă a unui specialist.

Bicalutamida este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Datele studiilor sugerează că eliminarea bicalutamidei poate fi mai lentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă și aceasta poate conduce la o acumulare crescută a bicalutamidei. Prin urmare, bicalutamida trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Datorită posibilelor modificări hepatice, trebuie luată în considerare efectuarea periodică a testelor funcției hepatice. Este de așteptat ca majoritatea modificărilor să apară în primele 6 luni de tratament cu bicalutamidă.

Modificări hepatice severe și insuficiență hepatică în urma utilizării bicalutamidei au fost observate rar, fiind raportate și evoluții letale (vezi pct. 4.8).

Dacă modificările sunt severe, terapia cu bicalutamidă trebuie întreruptă.

A fost observată o reducere a toleranței la glucoză la bărbații cărora li s-au administrat agoniști ai LHRH. Acest lucru se poate manifesta ca diabet zaharat sau ca pierdere a controlului glicemic la cei cu diabet zaharat preexistent. Prin urmare, trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei la pacienții tratați cu bicalutamidă în asociere cu agoniști ai LHRH.

S-a demonstrat că bicalutamida inhibă izoenzima CYP 3A4 a citocromului P450, astfel încât este necesară prudență la administrarea concomitentă cu medicamente metabolizate predominant de către izoenzima CYP 3A4, vezi pct. 4.3 și 4.5.

Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT.

La pacienții cu antecedente sau cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții la care se administrează concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu-risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfurilor, înainte de a începe tratamentul cu Bicalutamidă Accord.

Tratamentul antiandrogenic poate provoca modificări morfologice la nivelul spermatozoizilor. Cu toate că efectul bicalutamidei asupra morfologiei spermatozoizilor nu a fost evaluat și nu au fost raportate astfel de modificări la pacienții cărora li s-au administrat Bicalutamidă Accord, pacienții și / sau partenerii lor ar trebui să urmeze o metodă contraceptivă adecvată în timpul și timp de 130 de zile după tratamentul cu Bicalutamidă Accord (vezi și pct. 4.6).

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.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, ceea ce înseamnă efectiv „fără sodiu”.

La pacienții care au primit tratament concomitent cu bicalutamidă a fost raportată amplificarea efectelor anticoagulante ale cumarinei, care poate avea ca rezultat creșterea timpului de protrombină (PT) și a raportului internațional normalizat (INR). Unele cazuri au fost asociate cu riscul de sângerare. Se recomandă monitorizarea atentă a PT/INR și trebuie luată în considerare ajustarea dozei de anticoagulant (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au evidențiat interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice între bicalutamidă și analogii LHRH.

Studiile *in vitro* au arătat că enantiomerul R- al bicalutamidei este un inhibitor al izoenzimei CYP 3A4 cu efecte inhibitoare mai reduse asupra activității CYP 2C9, 2C19 și 2D6.

Deși studiile clinice care au utilizat antipirină ca marker al activității citocromului P450 (CYP) nu au evidențiat un potențial de interacțiune medicamentoasă cu bicalutamida, expunerea medie la midazolam (ASC) a crescut cu până la 80% după administrarea concomitentă de bicalutamidă timp de 28 de zile. Pentru medicamente cu un indice terapeutic mic o astfel de creștere poate fi relevantă. De aceea, utilizarea concomitentă a terfenadinei, astemizolului și cisapridei este contraindicată (vezi pct. 4.3) și se recomandă prudență în administrarea concomitentă de bicalutamidă cu medicamente, cum sunt ciclosporina și blocantele canalelor de calciu. Este posibil să fie necesară reducerea dozelor pentru aceste medicamente, în special dacă apar manifestări ale creșterii efectelor sau o creștere a reacțiilor adverse ale medicamentelor. În cazul ciclosporinei este recomandată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatiche și a stării clinice a pacientului la inițierea sau întreruperea tratamentului cu bicalutamidă. Este necesară prudență în cazul prescrierii bicalutamidei cu alte medicamente care pot inhiba oxidarea medicamentelor, de exemplu cimetidină sau ketoconazol. Teoretic, acest lucru poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche ale 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 locurile de legare de proteinele plasmatiche. S-a raportat creșterea timpului de protrombină (TP) și a Raportului Internațional Normalizat (INR) atunci când acestea se administrează concomitent cu bicalutamida. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a PT/INR și luarea în considerare a ajustărilor dozei de anticoagulant, dacă se administrează bicalutamidă la pacienți care primesc tratament concomitent cu anticoagulante cumarinice (vezi pct. 4.4.)

Deoarece tratamentul de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, administrarea concomitentă a Bicalutamidă Accord cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfulilor, cum sunt medicamente antiaritmice de clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau de clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc., trebuie evaluată cu atenție (vezi pct 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Bicalutamida 50 mg comprimate fimate este contraindicată la femei și nu trebuie administrată femeilor gravide sau care alăptează.

Fertilitate

În studiile la animale a fost observată afectarea reversibilă a fertilității masculine (vezi pct. 5.3). La om ar trebui presupusă o perioadă de subfebrilitate sau infertilitate.

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

Este puțin probabil ca bicalutamida să afecteze capacitatea pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, ocazional, poate să apară somnolență. Pacienții afectați trebuie să fie precauți.

4.8 Reacții adverse

În această secțiune, reacțiile adverse sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$) cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile).

Tabel 1 Frecvența reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Eveniment
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate, angioedem și urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului
Tulburări psihiatrice	Frecvente	Scăderea libidoului Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeli,
	Frecvente	Somnolență
Tulburări cardiace	Frecvente	Infarct miocardic (s-au raportat decese) ¹ Insuficiența cardiacă ¹
	Cu frecvență necunoscută	Prelungirea intervalului QT (vezi pct 4.4 și 4.5).
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială (au fost raportate cazuri letale)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală Constipație Greață
	Frecvente	Dispepsie Flatulență
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate, icter, creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor ²
	Rare	Insuficiență hepatică ³ (au fost raportate cazuri letale)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Alopecie Hirsutism/regenerarea părului, erupție cutanată Xerodermie Prurit
	Rare	Reacție de fotosensibilitate
Tulburări renale și urinare	Foarte frecvente	Hematurie
Tulburări ale sistemului reproductiv și ale sânului	Foarte frecvente	Ginecomastie și sensibilitatea sânilor ⁴
	Frecvente	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie, Edem
	Frecvente	Dureri în piept
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere în greutate

¹Observat într-un studiu farmaco-epidemiologic cu agoniști LHRH și anti-androgeni utilizați în tratamentul cancerului de prostată. Riscul a părut a fi crescut atunci când bicalutamida 50 mg a fost utilizată în asociere cu agoniști ai LHRH.

²Modificările hepatice sunt rar severe și sunt frecvent tranzitorii, se remit sau se amelioarează dacă terapia este continuată sau dacă tratamentul este întrerupt

³Insuficiența hepatică a apărut în cazuri rare la pacienții tratați cu bicalutamidă, dar o legătură cauzală nu a fost stabilită cu certitudine. Trebuie avută în vedere monitorizarea regulată a funcției hepatice (vezi și pct. 4.4).

⁴Poate fi redusă prin castrarea concomitentă.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul la om. Nu există antidot specific; tratamentul trebuie să fie simptomatic. Dializa este posibil să nu fie utilă, deoarece bicalutamida se leagă în procent mare de proteinele plasmatică și nu se regăsește nemodificată în urină. Este indicată aplicarea măsurilor generale de susținere, inclusiv monitorizarea frecventă a semnelor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, antiandrogeni, codul ATC: L02BB03.

Mecanismul de acțiune

Bicalutamida este un antiandrogen nesteroidian, lipsit de orice altă activitate endocrină. Acesta se leagă de receptorii androgeni fără activarea exprimării genice și astfel inhibă stimularea androgenică. Regresia tumorilor prostatice rezultă din această inhibare. Din punct de vedere clinic, întreruperea bicalutamidei poate duce la un sindrom de întrerupere a antiandrogenilor la anumiți pacienți. Bicalutamida este un amestec racemic, la care activitatea antiandrogenică este datorată aproape exclusiv enantiomerului (R-).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bicalutamida este absorbită bine, dar încet în urma administrării pe cale orală. Nu există dovezi ale unui efect relevant clinic al alimentelor asupra biodisponibilității.

Distribuție

Bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (amestecul racemic 96%, enantiomerul (R-) > 99 %) și este metabolizată în proporție mare (prin oxidare și glucuronoconjugare). Metaboliții săi sunt eliminați pe cale renală și biliară în proporții aproximativ egale. După excreția pe cale biliară, are loc hidroliza glucuronidelor. În urină nu se găsește aproape nicio cantitate de bicalutamidă nemodificată.

Metabolizare

Enantiomerul (S-) este eliminat relativ repede, comparativ cu enantiomerul (R-), acesta din urmă având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ o săptămână.

La administrarea zilnică a bicalutamidei sub formă de comprimate de 50 mg, enantiomerul (R-) se acumulează de aproximativ 10 ori în plasmă, ca o consecință a timpului de înjumătățire plasmatică lung.

După administrarea unei doze zilnice de 50 mg bicalutamidă se observă o concentrație plasmatică la starea de echilibru a enantiomerului (R-) al bicalutamidei de aproximativ 9 µg/ml. La starea de echilibru enantiomerul (R-) activ predominant reprezintă 99% din enantiomerii circulanți totali.

Eliminare

Într-un studiu clinic concentrația medie a bicalutamidei în materialul seminal la bărbați cărora Bicalutamida 150 mg a fost de 4,9 micrograme / ml. Cantitatea de bicalutamidă potențial livrată la un partener de sex feminin în timpul actului sexual este scăzut și prin extrapolare, eventual, echivalează cu aproximativ 0,3 micrograme / kg. Acest lucru este necesar pentru a produce schimbări la puii de animale de laborator.

Grupe speciale de pacienți

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Bicalutamida este un antiandrogenic puternic, având și un efect inductor funcțional mixt asupra enzimelor oxidante la animale. Pe lângă modificările organelor țintă, la animale au fost observate tumori tiroidiene. Relevanța pentru oameni este necunoscută. Atrofia tuburilor seminiferi ai testiculelor este un efect prevăzut al clasei de antiandrogeni și a fost observată la toate speciile examinate. Reversia atrofiei testiculare a apărut la 4 luni de la încheierea administrării dozelor într-un studiu pe șobolani, cu durata de 6 luni. Nu s-a observat nicio recuperare la 24 de săptămâni de la încheierea administrării dozelor într-un studiu pe șobolani, cu durata de 12 luni. După 12 luni de administrare repetată a dozelor la câini (la doze de 3 până la de 7 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice administrate la om), a apărut reversia atrofiei testiculare. Într-un studiu de fertilitate, șobolanii masculi au avut nevoie de mai mult timp pentru împerecherea cu succes imediat după încheierea a 11 săptămâni de administrare a dozelor; reversia a fost observată după 7 săptămâni de neadministrare a dozelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidonglicolat de sodiu (Tip A)

Povidonă K-30

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză E 5

Macrogol 400

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Bicalutamidă Accord 50 mg comprimate filmate este ambalat în cutii cu blistere cu 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90, 98 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11182/2018/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : Septembrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023