

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicstad, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 50 mg bikalutamidu.

Substancje pomocnicze: 1 tabletka zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaawansowany rak gruczołu krokowego

Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną (dawka dobową bikalutamidu 50 mg).

Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego i wysokim ryzykiem progresji choroby, bikalutamid (w dawce dobowej 150 mg) jest wskazany w monoterapii lub leczeniu adjuwantowym do radykalnej prostatektomii lub radioterapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli mężczyźni, w tym osoby w podeszłym wieku

Zaawansowany rak gruczołu krokowego

Jedna tabletka 50 mg raz na dobę.

Sposób podawania: doustnie. Tabletkę należy połykać w całości, popijając ją płynem.

Leczenie preparatem Bicstad należy rozpoczynać 3 doby wcześniej, niż leczenie analogiem LHRH lub w tym samym czasie co kastrację chirurgiczną.

Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego

Trzy tabletki 50 mg (150 mg) raz na dobę.

Sposób podawania: doustnie. Tabletkę należy połykać w całości, popijając ją płynem.

Preparat Bicstad należy stosować w sposób ciągły przez co najmniej 2 lata lub do wystąpienia progresji.

Dzieci i młodzież

Bikalutamid nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem bikalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może występować kumulacja preparatu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Kobiety.
- Dzieci.
- Nadwrażliwość na bikalutamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wywiad wskazujący na toksyczne uszkodzenie wątroby po zażyciu bikalutamidu.

Jednoczesne podawanie bikalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początek leczenia należy rozpoczynać pod bezpośrednim nadzorem lekarza specjalisty, następnie pacjenta należy poddawać regularnym badaniom.

Bikalutamid jest metabolizowany w wątrobie. Z badań naukowych wynika, że eliminacja bikalutamidu może być wolniejsza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co może powodować zwiększoną kumulację bikalutamidu. W związku z powyższym, bikalutamid należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

Rzadko, po stosowaniu bikalutamidu obserwowano ciężkie uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Jeśli zmiany są ciężkie, należy przerwać leczenie bikalutamidem.

Należy okresowo wykonywać badania czynnościowe wątroby, w celu wykrycia możliwych zmian wątrobowych. Wystąpienie większości zmian jest spodziewane w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia bikalutamidem.

Ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem bikalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.), u tych pacjentów bikalutamid należy stosować z ostrożnością.

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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano interakcji farmakologicznych i farmakokinetycznych pomiędzy bikalutamidem i analogami LHRH.

W badaniach *in vitro* wykazano, że enancjomer R bikalutamidu jest inhibitorem cytochromu CYP 450, a w mniejszym stopniu cytochromów CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Chociaż badania *in vitro* wykazały możliwe zahamowanie przez bikalutamid cytochromu 3A4, wiele badań klinicznych wykazało, że stopień tego zahamowania w przypadku większości produktów leczniczych metabolizowanych przez cytochrom P450 nie jest znaczący klinicznie.

Niemniej jednak, w przypadku produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowanych w wątrobie, hamowanie CYP3A4 przez bikalutamid może mieć znaczenie. W związku z powyższym, jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu i cyzaprydu jest przeciwwskazane.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bikalutamidu oraz preparatów jak np. cyklosporyna i blokery kanału wapniowego. Może być konieczne zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych, zwłaszcza jeśli są dowody nasilenia działań niepożądanych. W przypadku cyklosporyny zaleca się uważne monitorowanie stężenia w osoczu oraz stanu klinicznego pacjenta po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia bikalutamidem.

Należy zachować ostrożność, jeśli bikalutamid jest podawany pacjentom stosującym produkty lecznicze hamujące proces oksydacji w wątrobie, np. cymetydyna lub ketokonazol. Może to powodować zwiększenie stężenia bikalutamidu w osoczu, co teoretycznie może powodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych.

Badania *in vitro* wykazały, że bikalutamid może wypierać pochodną kumaryny, warfarynę, z jej miejsca wiązania z białkami osocza. W związku z powyższym, jeśli u pacjentów już leczonych preparatem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryny rozpoczyna się leczenia bikalutamidem, zaleca się regularne monitorowanie czasu protrombinowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Bikalutamid jest przeciwwskazany u kobiet i nie należy go podawać kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

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. Jednakże należy pamiętać, że w pojedynczych przypadkach mogą wystąpić zawroty głowy lub senność (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent ma takie objawy, powinien zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$), nie znane (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności

Rzadko: wymioty

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: krwimocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, suchość skóry

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uderzenia gorąca³, osłabienie

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zmiany wątrobowe (zwiększenie aktywności aminotransferaz, bilirubinemia, hepatomegalia, cholestaza i żółtaczka)¹

Rzadko: ciężkie zaburzenia czynności wątroby, niewydolność wątroby²

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: tkliwość gruczołów piersiowych³, ginekomastia³

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja

¹ Zmiany wątrobowe są rzadko ciężkie i bardzo często przemijające, ustępują lub ulegają poprawie podczas kontynuowania terapii lub po jej przerwaniu (patrz punkt 4.4)

² Niewydolność wątroby występowała bardzo rzadko u pacjentów leczonych bikalutamidem, ale nie ustalono pewnego związku przyczynowo-skutkowego. Należy rozważyć okresową kontrolę badań czynnościowych wątroby (patrz także punkt 4.4).

³ Może być zmniejszona poprzez jednoczesną kastrację.

Dodatkowo, podczas badań klinicznych, gdzie stosowano leczenie bikalutamidem i (bez) analogu LHRH zgłoszono następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: niewydolność serca, dławica piersiowa, zaburzenia przewodzenia w tym wydłużenie odcinka PR i odstępu QT, niemiarowość i niespecyficzne zmiany w zapisie EKG

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Niezbyt często: małopłytkowość

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, senność

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dyspepsja, wzdęcie z oddawaniem gazów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: oddawanie moczu w nocy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierne pocenie się, hirsutyzm, wyłysienie

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: cukrzyca, zwiększenie masy ciała

Niezbyt często: anoreksja, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania

Często: obrzęk (twarzy, kończyn, tułowia), uogólnione bóle, ból w miednicy, dreszcze
Niezbyt często: ból brzucha, ból w klatce piersiowej, ból głowy, ból pleców, ból szyi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia erekcji, impotencja

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania u ludzi.

Ponieważ bikalutamid należy do związków anilidowych istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia methemoglobinemii. U zwierząt methemoglobinemia występowała po przedawkowaniu. W związku z tym, pacjent z ostrym zatruciem może mieć sinicę. Ponieważ nie istnieje specyficzne antidotum, leczenie powinno być objawowe.

Nie wydaje się, aby dializa była skuteczna, ponieważ bikalutamid jest silnie wiązany z białkami osocza i w moczu nie stwierdza się obecności niezmienionego bikalutamidu. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, w tym częste monitorowanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i preparaty pochodne, antyandrogeny;
Kod ATC: L02BB03,

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem, specyficznym dla receptorów androgenowych i pozbawionym innego działania wewnątrzwydzielniczego.

Produkt indukuje regresję raka gruczołu krokowego, blokując aktywność androgenów na poziomie receptora. Klinicznie, przerwanie leczenia bikalutamidem może u niektórych pacjentów powodować zespół odstawienny.

Bikalutamid jest związkiem racemicznym i jego aktywność antyandrogenowa zależy niemal wyłącznie od enancjomeru R.

Bikalutamid w dawce 150 mg był badany u pacjentów z ograniczonym (T1-T2, N0 lub NX, M0) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4, jakiegokolwiek N, M0; T1-T2, N+, M0) rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, z łączoną analizą 3 podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo, w którym uczestniczyło 8113 pacjentów. Bikalutamid był stosowany jako natychmiastowe leczenie hormonalne lub leczenie adjuwantowe do radykalnej prostatektomii lub radioterapii (głównie napromienianie wiązką zewnętrzną). W średniej obserwacji następczej wynoszącej 7,4 lata, u 27,4% pacjentów leczonych bikalutamidem i u 30,7% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła obiektywna progresja choroby.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia obiektywnej progresji obserwowano u większości pacjentów w obu grupach, ale było ono bardziej ewidentne u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby. W związku z powyższym, lekarz może zdecydować, że optymalną strategią u pacjentów z grupy małego ryzyka progresji choroby, zwłaszcza w przypadku leczenia adjuwantowego do radykalnej prostatektomii, może być odroczenie leczenia hormonalnego do czasu progresji.

Nie obserwowano różnic w przeżyciu w średniej obserwacji następczej wynoszącej 7,4 lata, a umieralność wynosiła 22,9% (HR=0,99; CI 0,91 do 1,09). Jednakże był widoczny wyraźny trend

w analizie podgrup.

Przeżycie bez progresji i średnia przeżywalność u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza jest podsumowana w tabelach poniżej:

Tabela 1: przeżycie bez progresji w miejscowo zaawansowanym raku stercza z podziałem na podgrupy

Analiza populacji	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów otrzymujących bikalutamid	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo	Współczynnik ryzyka (CI 95%)
Baczna obserwacja	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 do 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,49 do 0,73)
Radykalna prostatektomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 do 0,91)

Tabela 2: ogólne przeżycie w miejscowo zaawansowanym raku stercza z podziałem na podgrupy

Analiza populacji	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów otrzymujących bikalutamid	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo	Współczynnik ryzyka (CI 95%)
Baczna obserwacja	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 do 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 do 0,95)
Radykalna prostatektomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 do 1,39)

U pacjentów z chorobą ograniczoną otrzymujących bikalutamid w monoterapii nie było znaczących różnic w przeżyciu bez progresji. U tych pacjentów również obserwowano trend do zmniejszenia przeżycia w porównaniu do grupy placebo (HR=1,16; CI 0,99 do 1,37). W świetle tego, profil korzyści i ryzyka stosowania bikalutamidu nie jest uważany za korzystny w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu bikalutamid wchłania się dobrze. Nie ma klinicznie istotnego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną.

Enancjomer S jest eliminowany znacznie szybciej niż enancjomer R, a okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza enancjomeru R wynosi około jednego tygodnia.

Po długotrwałym podawaniu bikalutamidu, maksymalne stężenie enancjomeru R w osoczu jest około 10 razy większe, niż stężenie mierzone po podaniu jednorazowej dawki bikalutamidu 10 mg.

Podanie 50 mg/dobę bikalutamidu na dobę spowoduje stężenie enancjomeru R w stanie stacjonarnym około 9 µg/ml, i w konsekwencji długiego okresu półtrwania bikalutamidu, stan stacjonarny jest osiągany po około 1 miesiącu leczenia.

Farmakokinetyka enancjomeru R nie zmienia się w zależności od wieku, wydolności nerek lub łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby udowodniono, że eliminacja enancjomeru R z osocza jest wolniejsza.

Bikalutamid jest silnie wiązany z białkami (mieszanina racemiczna do 96%, enancjomer R > 99%)

i jest intensywnie metabolizowany (poprzez oksydację i glukuronidację). Jego metabolity są w około równych proporcjach wydalone przez nerki i z żółcią.

W badaniach klinicznych średnie stężenie enancjomeru R w płynie nasiennym u mężczyzn otrzymujących bikalutamid (150 mg/dobę), wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bikalutamidu potencjalnie przekazywanego partnerce podczas stosunku jest mała (około 0,3 µg /kg). Jest to stężenie poniżej progu, który może powodować wady rozwojowe u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bikalutamid jest antagonistą receptora androgenowego u zwierząt doświadczalnych i u ludzi. Głównym wtórnym działaniem farmakologicznym jest indukcja mieszanej funkcji oksydaz w wątrobie zależnej od CYP450. U ludzi nie obserwowano indukcji enzymatycznej. Docelowe narządy u zwierząt są wyraźnie zależne od pierwotnego i wtórnego działania farmakologicznego bikalutamidu. Upośledza to involucję tkanek zależnych od androgenów; gruczolaki pęcherzykowe tarczycy, hiperplazja komórek wątroby i komórek Leydiga oraz powstawanie nowotworów i raków; zaburzenia różnicowania seksualnego u potomstwa płci męskiej; odwracalne zaburzenia płodności u mężczyzn. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego potencjału mutagennego bikalutamidu. Uważa się, że wszystkie działania niepożądane obserwowane podczas badań u zwierząt nie mają znaczenia w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobi glikolan sodowy (typ A)
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28, 30 lub 100 tabletek w blistrach (PVC/aluminium lub PVC/PVDC/aluminium).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania do stosowania i postępowania z lekiem

Brak specjalnych zaleceń.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2 – 18
D-61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**