

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicavan 150 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg bikalutamidia.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 181,32 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella merkintä BCM 150.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bicavan 150 mg on tarkoitettu käytettäväksi joko monoterapiana tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä ja suuri sairauden etenemisen riski (ks. kohta 5.1).

Bicavan 150 mg on myös tarkoitettu potilaille, joilla on paikallisesti edennyt, ei metastasoitunut eturauhassyöpä, joille kirurginen kastratio tai muut toimet eivät sovi tai eivät ole mahdollisia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet, myös iäkkäät: Annostus on 150 mg tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta.

Bicavan 150 mg -hoitoa tulee käyttää jatkuvasti vähintään kahden vuoden ajan tai taudin etenemiseen saakka.

Eriyisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Lääkeaine saattaa kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. 4.4).

Pediatriset potilaat

Bikalutamidi on vasta-aiheinen lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.3)

Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Bikalutamidi on vasta-aiheinen naisilla ja lapsilla (ks. kohta 4.6).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin samanaikainen annostelu bikalutamidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bikalutamidi metaboloituu laajasti maksassa. Tiedetään, että bikalutamidin eliminoituminen saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja tämä saattaa lisätä bikalutamidin kumuloitumista. Siksi bikalutamidin annostelussa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Bikalutamidin käytössä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksavaurioita ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Bikalutamidihoito täytyy keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Mahdollisten maksamuutosten takia suositellaan ajoittaista maksan toiminnan seuraamista. Suurimman osan muutoksista odotetaan tapahtuvan ensimmäisten 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta

Potilailla, joiden sairaus objektiivisesti etenee ja prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus samanaikaisesti nousee, tulee harkita bikalutamidihoidon lopettamista.

Bikalutamidin on osoitettu estävän sytokromi P450 (CYP 3A4):ää ja sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta kun samanaikaisesti annostellaan pääasiassa CYP 3A4:n kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilailla, jotka ovat käyttäneet bikalutamidia 150 mg annoksella on harvinaisissa tapauksissa todettu valoherkkyyttä. Potilaita, jotka käyttävät 150 mg bikalutamidi-valmistetta pitää neuvoa välttämään suoraa, voimakasta auringonvaloa ja UV-säteilyä. Auringonsuojavoiteiden käyttöä pitää harkita. Mikäli valoherkkyys on jatkuvaa ja/tai vakavaa pitää ryhtyä oireenmukaisiin hoitotoimenpiteisiin.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa.

Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkein takykardian mahdollisuus ennen kuin Bicavan-hoito aloitetaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että bikalutamidin (R)-enantiomeeri on CYP 3A4:n estäjä ja että sillä on myös vähäistä estovaikutusta CYP 2C9-, 2C19- ja 2D6-aktiivisuuteen.

Vaikka kliiniset tutkimukset, joissa käytettiin antipyriinia sytokromi P450 (CYP) –aktiiviteetin merkkiaineena, eivät antaneet viitteitä mahdollisesta lääkeaineinteraktiosta bikalutamidin kanssa, midatsolaamin keskimääräinen altistus (AUC) lisääntyi korkeintaan 80 %, kun bikalutamidia oli annosteltu samanaikaisesti 28 vuorokauden ajan.

Tällaisella lisääntymisellä voi olla merkitystä pienen terapeuttisen leveyden lääkkeillä. Näin ollen bikalutamidin samanaikainen käyttö terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun bikalutamidia annostellaan samanaikaisesti siklosporiinin ja kalsiumkanavan salpaajien kanssa. Näiden lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla välttämätöntä erityisesti silloin, jos on näyttöä lääkkeen vaikutuksen voimistumisesta tai haittavaikutuksista. Siklosporiinin käytön yhteydessä on suositeltavaa, että potilaan plasmapitoisuuksia ja kliinistä tilaa tarkkaillaan huolellisesti bikalutamidihoidon aloittamisen tai lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä bikalutamidia yhdessä muiden lääkeoksidaatiota mahdollisesti estävien lääkkeiden, kuten esim. simetidiinin ja ketokonatsolin kanssa. Teoriassa tämä voisi nostaa bikalutamidin plasmapitoisuuksia, mikä teoreettisesti voisi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

In vitro-tutkimukset ovat osoittaneet, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. Tämän takia on suositeltavaa, että protrombiiniaikaa seurataan tarkasti, jos bikalutamidihoito aloitetaan kumariiniantikoagulantteja jo saavilla potilailla.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Bicavanin samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bikalutamidi on vasta-aiheista naisille eikä sitä saa antaa raskaana oleville naisille.

Imetys

Bikalutamidi on vasta-aiheista imetettäville naisille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu urosten hedelmällisyyden palautuvaa heikkenemistä (ks. kohta 5.3). Alentuneen hedelmällisyyden tai hedelmättömyyden jakso on odotettavissa myös ihmisellä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Todennäköisesti bikalutamidi ei vaikuta potilaiden ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. On kuitenkin huomattava, että heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa toisinaan esiintyä. Potilaiden on tällaisissa tapauksissa noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu tässä kohdassa seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Tapahtuma
Veri- ja imukudos	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
Sydän	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ^e (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)

Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltaisuus, hypertransaminasemia ^a
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^d (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Alopesia, hirsutismi / hiusten uudelleenkasvu, ihon kuivuminen ^c , kutina
	Harvinainen	Valoherkkyys
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ^b
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus
	Yleinen	Rintakivut, edeema
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu

^a Maksamuutokset ovat harvoin vakavia ja ne olivat usein ohimeneviä, ja joko paranivat kokonaan tai osittain, kun hoitoa jatkettiin tai hoito lopetettiin.

^b Bikalutamidi 150 mg:aa monoterapiana saavista potilaista suurimmalla osalla esiintyy gynekomastiaa ja/tai rintojen kivuliaisuutta. Tutkimuksissa näiden oireiden katsottiin olevan vakavia jopa 5 prosentilla potilaista. Gynekomastia ei ehkä parane spontaanisti kokonaan hoidon lopettamisen jälkeen, varsinkaan pitkäkestoisen hoidon jälkeen.

^c Early Prostate Cancer -tutkimuksen yhteydessä käytetyn nimikkeistön johdosta ”kuiva iho” luokiteltiin COSTART-termin mukaisesti ”ihottumaksi”. Tästä syystä 150 mg bikalutamidiannoksen aiheuttamalle kuivalle iholle ei voida määrittää erillistä yleisyyttä, vaan yleisyydeksi on oletettu sama kuin 50 mg:n annokselle.

^d Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritelty 150 mg Early Prostate Cancer -tutkimuksen avoimen bikalutamiditutkimushaaran yhteydessä raportoitujen maksan vajaatoimintatapausten yleisyyden perusteella.

^e Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritelty 150 mg Early Prostate Cancer -tutkimuksen randomisoidun tutkimusjakson yhteydessä raportoitujen interstitiaalisten keuhkosairaustapausten yleisyyden perusteella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kokemusta yliannostuksesta ihmisellä ei ole. Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoidon tulee olla oireenmukaista. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska bikalutamidi sitoutuu suureksi osaksi proteiiniin eikä erity muuttumattomana virtsaan. Yleinen tukihoido on aiheellinen, ja siihen kuuluu tiheä vitaalitoimintojen tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antiandrogenit, ATC koodi: L02BB03

Vaikutusmekanismi

Bikalutamidi on ei-steroidaalinen antiandrogeni, jolla ei ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää näin androgeniärsyksen syntymistä. Tämä estovaikutus johtaa eturauhaskasvaimen pienenemiseen. Kliinisesti hoidon lopettaminen voi joillakin potilasryhmillä johtaa antiandrogenien vieroitusoireyhtymään.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kolmen plasebokontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen yhdistetyssä analyysissä bikalutamidi 150 mg:aa tutkittiin sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallinen (T1-T2, N0 tai NX, M0) tai paikallisesti levinnyt (T3-T4, jokin N, M0; T1-T2, N+, M0) ei-metastasoitunut eturauhassyöpä. Tutkimuksiin osallistui kaiken kaikkiaan 8 113 potilasta, joille valmistetta annosteltiin ensivaiheen hormonaalisena hoitona tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon (ensisijaisesti ulkoinen sädehoito) liitännäishoitona. Kun seuranta oli kestänyt keskimäärin 9,7 vuotta, sairaus oli objektiivisesti edennyt 36,6 %:lla kaikista bikalutamidihoitoa saaneista ja 38,17 %:lla kaikista lumelääkettä saaneista potilaista.

Objektiivinen sairauden etenemisen riskin aleneminen havaittiin useimmissa potilasryhmissä, mutta se oli selkein potilailla, joilla oli suurin sairauden etenemisen riski. Sen vuoksi lääkärit saattavat päätyä ratkaisuun, että optimaalinen hoitostrategia potilailla, joilla sairauden etenemisen riski on pieni - erityisesti koskien eturauhasen poistoleikkauksen jälkeistä liitännäishoitoa - saattaa olla hormonaalisen hoidon viivyttäminen siksi, kunnes potilaille ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Yleiseen eloonjäämiseen liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 9,7 vuoden (mediaani) seurannan kohdalla, kuolleisuus oli 31,4 % (riskisuhde [HR] = 1,01; 95 % luottamusväli [CI] 0,94 - 1,09). Tietyt suuntaukset olivat kuitenkin ilmeisiä tutkittavissa alaryhmäanalyyseissa.

Perustuen Kaplan-Meier-arvioihin on seuraavissa taulukoissa yhteenveto etenemisvapaasta ja yleisestä eloonjäämisestä suhteessa aikaan potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt sairaus:

Taulukko 2. Etenemisvapaa elinaika paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä (hoidon alaryhmien mukaan)

Analyysiryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Bikalutamidi 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Lumelääke	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Sädehoito (n=305)	Bikalutamidi 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Lumelääke	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Bikalutamidi 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Lumelääke	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Taulukko 3. Eloinjäämisaika paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä (hoidon alaryhmien mukaan)

Analyysiryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Bikalutamidi 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Lumelääke	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Sädehoito (n=305)	Bikalutamidi 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Lumelääke	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Bikalutamidi 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Lumelääke	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Potilailla, joilla sairaus oli paikallinen ja jotka saivat bikalutamidi-monoterapiaa, ei havaittu merkitsevää eroa sairauden etenemisvapaassa elinajassa. Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja, jotka saivat bikalutamidia sädehoidon (HR=0.98; 95% CI 0.80-1.20) tai eturauhasen poistoleikkauksen (HR=1.03; 95% CI 0.85-1.25) liitännäishoitona ei havaittu merkitsevää eroa kokonaiseloonjäämisessä. Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja, joita muuten olisi hallittu aktiivisella seurannalla havaittiin myös elinajan vähenemiseen viittaava suuntaus lumeryhmän potilaisiin verrattuna (HR=1.15; 95% CI 1.00-1.32). Tämän vuoksi bikalutamidin hyöty-riski-profilia ei voida pitää suotuisana potilailla, joilla on paikallinen sairaus.

Bikalutamidin tehoa potilaiden hoidossa, joilla oli paikallisesti edennyt metastasoimaton eturauhassyöpä, jossa primaarinen kastratio oli indisoitu, on arvioitu erikseen käyttämällä kahden tutkimuksen meta-analyysia. Niissä oli mukana 480 potilasta, jotka eivät vielä olleet saaneet hoitoa metastasoitumattomaan (M0) eturauhassyöpään. Kuolleisuuden ollessa 56 % bikalutamidi-hoidon ja kastration välille ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa (HR = 1.05 [CI 0.81-1.36]) mitattaessa eloonjäämistä keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 6,3 vuotta.

Tulokset kahdesta yhdistetystä tutkimuksesta, joka käsitti 805 aiemmin hoitamattomia potilasta, joilla oli metastasoitunut (M1) sairaus ja 43 %:n kuolleisuus osoitti, että bikalutamidi 150 mg -hoito ei ole yhtä tehokas kuin kastratio, kun verrataan eloonjäämisaikaa (HR=1.30 [CI 1.04-1.65]). Numeerinen ero arvioidussa eloonjäämisajassa oli 42 vrk (6 viikkoa), keskimääräisen eloonjäämisajan ollessa 2 vuotta.

Bikalutamidi on rasemaatti, jonka antiandrogeninen vaikutus johtuu lähes yksinomaan (R)-enantiomeeristä.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen bikalutamidi imeytyy hyvin. Ruualla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Bikalutamidi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (rasemaatti 96 %, (R)-enantiomeeri > 99 %) ja metaboloituu laajasti (oksidation ja glukuronidation kautta): sen metaboliiteista suurin piirtein yhtä suuri määrä poistuu munuaisten ja sapen kautta.

Biotransformaatio

(S)-enantiomeeri eliminoituu nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 1 viikko. Kun bikalutamidia otetaan päivittäin (R)-enantiomeeri kumuloituu pitkän puoliintumisaikansa vuoksi noin 10-kertaisessa määrin plasmaan. Annoksen ollessa 150 mg bikalutamidia vuorokaudessa saadaan (R)-enantiomeerin vakaan tilan plasmapitoisuudeksi noin 22 mikrog/ml. Vakaassa tilassa 99 % verenkierrossa olevista enantiomeereistä on aktiivisempaa (R)-enantiomeeriä.

Eliminaatio

Kliinisessä tutkimuksessa (R)-enantiomeerin keskipitoisuus bikalutamidi 150 mg -hoitoa saavien miesten siemennesteessä oli 4,9 mikrog/ml. Naispuoliseen kumppaniin yhdynnän aikana mahdollisesti siirtyvän bikalutamidin määrä on vähäinen ja vastaa suunnilleen annosta 0,3 mikrog/kg. Tämä määrä on pienempi kuin koe-eläinten poikasilla havaittuihin muutoksiin tarvittava määrä.

Erityisryhmät

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokinetiikkaan. Joidenkin tietojen mukaan (R)-enantiomeeri eliminoituu tavallista hitaammin plasmasta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeni ja ”mixed function”-oksidasiensyömin indusoija koe-eläimillä. Kohde-elinten muutokset, mukaan lukien kasvainten induktio (Leydigin solut, kilpirauhanen, maksa) liittyy tähän aktiivisuuteen. Ensyymi-induktiota ei ole havaittu ihmisellä eikä millään näistä löydöistä ole katsottu olevan merkitystä eturauhassyöpöpotilaiden hoidossa. Siementiehyeiden surkastuminen on antiandrogeneihin liittyvä odotettavissa oleva luokkavaikutus ja sitä on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla. Rotalla kivesten surkastumisen täydellinen palautuminen tapahtui 24 viikon kuluessa sen jälkeen kun niille oli annettu toistuvia toksisia annoksia 12 kk ajan, vaikka toiminnallinen palautuminen oli ilmeistä hedelmällisyystutkimuksissa 7 viikon jälkeen 11 viikkoa kestäneen annosteluajanjakson päättymisen jälkeen. Ihmisellä on odotettavissa hedelmällisyyden heikkenemisen tai hedelmättömyyden ajanjakso.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni
Povidoni K-29/32
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti.

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi

Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC/Al -läpipainopakkaus, rasia

Pakkaus sisältää 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20945

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.03.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.09.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicavan 150 mg tablett, filmdragerad.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 150 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 181,32 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med BCM 150 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bicavan 150 mg är avsett antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling vid radikal prostatektomi eller strålbehandling för patienter med lokalt avancerad prostatacancer och hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1).

Bicavan 150 mg är också avsett för behandling av patienter med lokalt avancerad, icke-metastaserande prostatacancer för vilka kirurgisk kastrering eller annan medicinsk intervention inte anses lämplig eller acceptabel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna män, även äldre: Doseringen är en 150 mg tablett som tas oralt en gång dagligen.

Bicavan 150 mg skall tas kontinuerligt under minst 2 år eller till sjukdomsprogression.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Läkemedlet kan ackumuleras hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Bicalutamid är kontraindicerat för barn och ungdomar (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska.

4.3 Kontraindikationer

Bikalutamid är kontraindicerat för kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid med bikalutamid är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Bikalutamid metaboliseras i hög grad i levern. Tillgängliga data indikerar att bikalutamids elimination kan vara långsammare hos individer med gravt nedsatt leverfunktion och att detta kan leda till ökad ackumulering av bikalutamid. Bikalutamid bör därför användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Allvarliga leverförändringar samt leversvikt har i sällsynta fall observerats med bikalutamid och dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Behandling med bikalutamid bör avbrytas om förändringarna är allvarliga. Regelbundna leverfunktionsprover bör övervägas på grund av möjlig leverpåverkan. De flesta förändringarna inträffar inom de första 6 månadernas bikalutamidbehandling.

För patienter med objektiv progression av sjukdomen samtidigt med förhöjning av PSA-värdet bör avbrytande av behandling med bikalutamid övervägas.

Bikalutamid har visats hämma cytokrom P450 (CYP 3A4), därför ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering av läkemedel som företrädesvis metaboliseras via CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

I sällsynta fall har fotosensitivetsreaktioner rapporterats hos patienter som tar bikalutamid 150 mg. Patienter som står på bikalutamid 150 mg ska rådas att undvika direkt exponering för mycket och/eller starkt solljus eller UV-ljus under behandling med bikalutamid, och användning av solkräm kan övervägas. Om fotosensitivetsreaktionen är långvarig och/eller svår ska lämplig symtomatisk behandling påbörjas.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

Hos patienter med en historia av eller riskfaktorer för QT-förlängning och hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5) bör läkare bedöma nytta riskförhållande inklusive potentialen för *Torsades de pointes* före initiering av Bicavan-behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har visat att bikalutamids (R)-enantiomer är en hämmare av CYP 3A4 med mindre hämmande effekter på aktiviteten hos CYP 2C9, CYP 2C19 och 2D6.

Trots att kliniska studier genomförts med antipyrin som markör för cytokrom P450-aktivitet uppvisades inga tecken på risk för interaktion med bikalutamid, genomsnittlig exponering av midazolam (AUC) ökade up till 80 % efter samtidig administrering av bikalutamid under 28 dagar. Denna ökning kan vara av relevans vid användande av preparat med smalt terapeutiskt index. Därav är det kontraindicerat med samtidig administrering av terfenadin, astemizol och cisaprid (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av bikalutamid och substanser såsom ciklosporin och kalciumkanalblockerare. Dosreduktion av dessa substanser kan vara nödvändig, i synnerhet om ökad effekt eller biverkningar föreligger. För ciklosporin rekommenderas att plasmakoncentrationen och det kliniska tillståndet följs noggrant vid insättande eller avbrytande av behandling med bikalutamid.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av bicalutamid tillsammans med andra läkemedel som hämmar läkemedelsoxidationen, t.ex. cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt kan detta resultera i ökad plasmakoncentration av bicalutamid, vilket skulle kunna leda till flera biverkningar.

In vitro-studier har visat att bicalutamid kan tränga undan warfarin, en antikoagulant av kumarintyp, från dess proteinbindningsställe. Därför rekommenderas noggrann uppföljning av protrombintiden då bicalutamidbehandlingen administreras hos patienter som samtidigt står på kumarinantikoagulant.

Eftersom androgendeprivation behandling kan förlänga QT-intervallet, bör samtidig användning av Bicavan med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet eller läkemedel kan inducera *Torsades de pointes* såsom klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. noga utvärderas (se avsnitt 4.4).

Pediatrika population

Interaktioner har undersökts endast hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bicalutamid är kontraindicerat till kvinnor och får inte administreras till gravida kvinnor.

Amning

Bicalutamid är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Reversibel nedsättning av hanars fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period av låg fertilitet eller infertilitet bör förutsättas när det gäller män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att bicalutamid försämrar förmågan för patienter att framföra fordon eller använda maskiner. Det bör dock observeras att tillfällig yrsel eller somnolens kan inträffa. Drabbade patienter bör iakta försiktighet.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System/Organklass	Frekvens	Händelse
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Minskad libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, sömnhighet
Hjärtat	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkärl	Vanliga	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre Vanliga	Interstitiell lungsjukdom ^e , (dödsfall har rapporterats)

Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, gasbildning, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminasemi ^a
	Sällsynta	Leversvikt ^d (dödsfall har rapporterats)
Hud och subkutan vävnad	Mycket Vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Alopeci, hirsutism/hårväxt, torr hud ^c , pruritus
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömhet i bröstet ^b
	Vanliga	Erekttil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Smärtor i bröstkorgen, ödem
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

^a Leverförändringar är sällan allvarliga och vanligtvis övergående, upphörande eller förbättras vid fortsatt behandling eller då behandlingen avslutas.

^b Majoriteten av patienter som behandlas med bicalutamid 150 mg som monoterapi upplever gynekomasti och/eller smärta i bröstet. I studier har dessa symtom ansetts vara svåra hos upp till 5 % av de behandlade patienterna. Gynekomasti kan kvarstå efter utsättande av behandling, i synnerhet efter långtidsbehandling.

^c På grund av den kodningskonvention som användes i EPC-studien kodades torr hud enligt COSTARTstermen utslag. Därför kan ingen separat frekvens beskrivas för bicalutamid 150 mg, men samma frekvens som för 50 mg antas

^d Listad som biverkan efter genomgång av data från tiden efter att läkemedlet kommit ut på marknaden. Frekvensen har bestämts utifrån incidensen av rapporterade biverkningar med leversvikt hos patienter som fått behandling i den öppna bicalutamiddelen av 150 mg EPC-studien.

^e Listad som biverkan efter genomgång av data från tiden efter att läkemedlet kommit ut på marknaden. Frekvensen har bestämts utifrån incidensen av rapporterade biverkningar med interstitiell lungsjukdom i den randomiserade behandlingsperioden i 150 mg EPC-studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering på människa. Det finns ingen specifik antidot; symtomatisk behandling bör sättas in. Det är inte säkert att dialys är av värde, eftersom bicalutamid är högggradigt proteinbundet och påvisas

inte i oförändrad form i urinen. Allmän understödande vård, inklusive frekvent kontroll av vitala funktioner, är indicerat

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener, ATC-kod: L02BB03

Verkningsmekanism

Bikalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan andra endokrina effekter. Preparatet binds till androgenreceptorerna, utan att aktivera genuttryck, och blockerar på detta sätt androgen stimulering. Denna blockering leder till regression av prostatatumörerna. Utsättning av bicalutamid kan hos vissa patienter leda till antiandrogena abstinenssymtom.

Klinisk effekt och säkerhet

Bikalutamid 150 mg studerades vid behandling av patienter med lokaliserad (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avancerad (T3-T4, alla N, M0; T1-T2, N+, M0) icke-metastaserande prostatacancer på 8113 patienter, där bicalutamid gavs som primär hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling (primärt extern strålning). Vid uppföljning efter i median 9,7 år observerades objektiv sjukdomsprogress hos 36,6 % respektive 38,17 % av alla bicalutamid- och placebobehandlade patienter.

En minskning av risken för objektiv sjukdomsprogression sågs hos de flesta patientgrupper men var tydligast hos de med störst risk för sjukdomsprogression. Därför kan kliniker besluta att den optimala medicinska strategin för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, särskilt i adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan vara att avvakta med hormonell behandling till dess att tecken på sjukdomsprogression.

Ingen generell skillnad i överlevnad sågs vid 9,7 år median uppföljning med 31,4 % mortalitet (HR = 1,01; 95 % CI 0,94–1,09). Men vissa tendenser var uppenbar i undersökande subgruppsanalyser.

Uppgifter om progressionsfri överlevnad och total överlevnad över tid baserat på Kaplan-Meierskattningar för patienter med lokalt avancerad sjukdom sammanfattas i följande tabeller:

Tabell 2 Fördelning av patienter med lokalt avancerad sjukdom med sjukdomsprogression över tid per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Behandlingsarm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Expektansgrupp (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strålbehandling (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabell 3 Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Behandlingsarm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Expektansgrupp (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Strålbehandling (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

För patienter med lokaliserad sjukdom som får bicalutamid som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Det fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad hos patienter med lokaliserad sjukdom som fick bicalutamid som adjuvant terapi efter strålbehandling (HR = 0,98; 95 % CI 0,80–1,20) eller radikal prostatektomi (HR = 1,03; 95 % CI 0,85–1,25). Hos patienter med lokaliserad sjukdom, som annars skulle ha blivit hanterade med exspektans, fanns det också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatienter (HR = 1,15; 95 % CI 1,00–1,32). Mot bakgrund av detta, är nytta-riskprofil för användning av bicalutamid inte anses vara fördelaktigt för patienter med lokaliserad sjukdom.

Effekten av behandling med bicalutamid till patienter med lokalt avancerad prostatacancer utan metastaser, hos vilka omedelbar kastration var indicerad, blev evaluerad i en kombinerad analys av två studier bestående av 480 patienter med prostatacancer utan metastaser (M0) utan tidigare behandling. Vid 56 % mortalitet och en median uppföljningstid på 6,3 år, fanns det ingen signifikant skillnad mellan bicalutamid och kastrering i överlevnad (hazard ratio = 1,05 [CI 0,81– 1,36]); dock kunde likvärdighet av de två behandlingarna inte konkluderas statistiskt.

Kombinerad analys av två kliniska studier med 805 obehandlade patienter med metastaserad (M1) prostatacancer, utan tidigare behandling och med förväntad mortalitet på 43 %, visade att behandling med bicalutamid 150 mg är mindre effektivt än kastration med avseende på överlevnadstid (HR = 1,30; CI 1,04–1,65). Den uppskattade skillnaden är 42 dagar (6 veckor) medan överlevnadstiden i medeltal är 2 år.

Bicalutamid är ett racemat där den antiandrogena effekten finns nästan uteslutet hos (R)-enantiomeren.

Pediatrik population

Inga studier har utförts med pediatrika patienter (se avsnitt 4.3 och 4.6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bicalutamid absorberas väl efter oral administrering. Det finns inga belägg för att mat har någon kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten.

Distribution

Bicalutamid är i hög grad bundet till protein (racemat 96 %, (R)-enantiomer >99 %) och metaboliseras i hög grad (oxidation och glukuronidering): dess metaboliter elimineras via njurarna och gallan i ungefär lika delar.

Metabolism

(S)-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med R-formen, som har en halveringstid på cirka en vecka. Vid daglig administrering av bicalutamid ackumuleras (R)-enantiomeren ca 10-faldigt i plasma som en följd av dess långa halveringstid. Plasmakoncentrationerna av (R)-enantiomer når ungefär 22 mikrogram/ml med en daglig dos av 150 mg bicalutamid. Vid steady state utgör den övervägande aktiva (R)-enantiomeren 99 % av de totala enantiomererna.

Eliminering

I en klinisk studie var den genomsnittliga koncentrationen av (R)-bikalutamid i sädesvätska hos män som fick bikalutamid 150 mg-behandling 4,9 mikrogram/ml. Den mängd bikalutamid som eventuellt överförs till en kvinnlig partner under samlag är låg och motsvarar cirka 0,3 mikrogram/kg. Detta är under vad som krävs för att framkalla förändringar hos avkommor till laboratoriedjur.

Särskilda populationer

Farmakokinetiken för (R)-enantiomeren påverkas inte av ålder, nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns belägg för att (R)-enantiomeren elimineras långsammare från plasma hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bikalutamid är en potent antiandrogen med en "mixed function" oxidas-enzyminducerande effekt hos försöksdjur. Förändringar i målorganen, inklusive tumörinduktion (Leydig-celler, sköldkörtel, lever) är relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har ej setts hos människa och inget av dessa fynd anses ha någon relevans för behandlingen av patienter med prostatacancer. Atrofi av sädesledarna är en förutsedd klasseeffekt av anti-androgener och har observerats hos alla arter som undersökts. Fullständig återställning av funktionen vid testikelatrofi sågs vid 24 veckor efter 12 månaders upprepad dostoxicitetsstudie på råttor, dock fanns tecken på funktionell återställning i reproduktionsstudier 7 veckor efter slutet av en 11 veckor lång behandlingsperiod. En tids subfertilitet eller infertilitet kan förväntas hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Laktoosimonohydrat
Krospovidon
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat.

Filmdraering

Laktoosimonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/Al genomtrycksförpackningar i kartong.

Förpackningen innehåller 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 eller 280 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Teknikvägen 14
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20945

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.03.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 19.09.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.1.2021