

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamid Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg bicalutamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 57,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella merkintä BCM 50.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito yhdessä luteinisoivan hormonin vapauttajahormoni (LHRH)-analogihoidon tai kirurgisen kastration kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset miehet, myös iäkkäät

Yksi 50 mg:n tabletti kerran päivässä aina samaan ajankohtaan päivästä (tavallisesti aamulla tai illalla).

Antotapa: Oraalinen. Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteiden kera. Tabletit voidaan ottaa joko ruoan yhteydessä tai tyhjään vatsaan.

Bicalutamidihoito tulisi aloittaa vähintään kolme päivää ennen LHRH-analogihoidon aloittamista tai samaan aikaan kirurgisen kastration kanssa.

Pediatriset potilaat

Bicalutamidi ei ole indisoitu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

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 potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bicalutamidi on vasta-aiheinen naisille ja lapsille (ks. kohta 4.6).

Bikalutamidia ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoito on syytä aloittaa erikoislääkärin valvonnassa.

Bikalutamidi metaboloituu maksassa. Tutkimustulosten perusteella bikalutamidin eliminaatio saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja tämä saattaa johtaa bikalutamidin lisääntyneeseen kumuloitumiseen. Bikalutamidin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Säännöllinen maksan toiminnan seuraaminen on aiheellista mahdollisten maksamuutosten toteamiseksi. Suurin osa muutoksista ilmenee yleensä 6 kuukauden kuluessa bikalutamidihoidon aloittamisesta.

Bikalutamidin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksan toiminnan häiriöitä ja maksan vajaatoimintaa. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Bikalutamidihoito tulee keskeyttää, jos maksamuutokset ovat vakavia.

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 kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Bicalutamid Orion -hoito aloitetaan.

Sydänsairaiden potilaiden säännöllinen seuranta on suositeltavaa.

Heikentynyttä glukoosin sietoa on havaittu miehillä, joita on hoidettu LHRH-agonisteilla. Tämä voi ilmetä diabeteksen puhkeamisena tai glykeemisen kontrollin huonontumisena potilailla, joilla on jo diabetes. Verensokerin seuranta on syytä harkita, jos potilasta hoidetaan bikalutamidin ja LHRH-agonistin yhdistelmähoidolla.

Bikalutamidin on osoitettu estävän sytokromi P450 (CYP3A4) -entsyymiä. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4:n välityksellä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Bikalutamidia käyttävillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu valoherkkyysoireita. Potilaita on kehoitettava välttämään suoraa altistumista liialliselle auringonvalolle ja UV-valolle bikalutamidihoidon aikana, ja aurinkovoiteiden käyttöä voidaan harkita. Jos valoherkkyysoireet ovat pitkäaikaisia ja/tai vaikeita, on aloitettava sopiva oireenmukainen hoito.

Antiandrogeenihoido voi aiheuttaa morfologisia muutoksia siittiöissä. Vaikka bikalutamidin vaikutusta siittiöiden morfologiaan ei ole selvitetty eikä tällaisia muutoksia ole raportoitu bikalutamidia saaneilla potilailla, potilaiden ja/tai heidän kumppaneidensa on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja 130 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen.

Samanaikaisesti bikalutamidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kumariiniantikoagulantin vaikutusten tehostumista, joka saattaa pidentää protrombiiniaikaa ja suurentaa INR-arvoa. Joihinkin tapauksiin on liittynyt verenvuotoriski. Protrombiiniajan ja INR-arvon tarkkaa seuranta suositellaan ja antikoagulanttiannoksen muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä

lääkevalmistetta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bikalutamidin ja LHRH-analogien välillä ei ole todettu farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että bikalutamidin (R)-enantiomeeri on CYP 3A4-inhibiittori. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9:n, 2C19:n ja 2D6:n aktiivisuuteen.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin antipyriiniä merkkiaineena sytokromi P450 (CYP) -aktiiviteetin osoittamiseen, ei saatu näyttöä mahdollisista lääkeaineinteraktioista bikalutamidin kanssa, midatsolaamin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi jopa 80 %, kun sitä annettiin 28 päivän ajan bikalutamidin kanssa. Lääkeaineille, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, tällaisella lisäyksellä voi olla merkitystä. Tämän vuoksi terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin samanaikainen käyttö yhdessä bikalutamidin kanssa on vasta-aiheista (katso kohta 4.3). Varovaisuutta tulee noudattaa bikalutamidin sekä siklosporiinin ja kalsiumsalpaajien samanaikaisessa käytössä. Näiden lääkkeiden annoksen vähentäminen saattaa olla tarpeen, erityisesti jos havaitaan lääkkeen vaikutuksen voimistumista tai haittavaikutuksia. Siklosporiinia käytettäessä on suositeltavaa, että siklosporiinin konsentraatiota plasmassa ja potilaan kliinistä tilaa seurataan tarkasti, kun bikalutamidihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä bikalutamidia yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat estää lääkeaineiden hapettumista (oksidatiota), kuten esim. simetidiinin tai ketokonatsolin kanssa. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bikalutamidipitoisuuden nousuun plasmassa, mikä teoreettisesti voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti bikalutamidin kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa bikalutamidia potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariiniantikoagulantteja, protrombiiniaikaa ja INR-arvoa seurataan tarkasti ja antikoagulanttiannoksen muuttamista harkitaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Bicalutamid Orion -valmisteen samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa käännyvien 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).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Bikalutamidi on vasta-aiheinen naisille, eikä sitä saa antaa raskaana oleville tai imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu palautuvaa miehen hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). On odotettavissa, että miehillä hedelmällisyys heikkenee tai ilmenee hedelmättömyyttä tietyllä aikajaksolla.

Antiandrogeenihoito voi aiheuttaa morfologisia muutoksia siittiöissä. Potilaiden ja/tai heidän kumppaneidensa on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja 130 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bikalutamidi ei todennäköisesti heikennä ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. On kuitenkin huomattava, että huimausta ja uneliaisuutta voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Tällaisissa tapauksissa tulisi noudattaa varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Bikalutamidihoidon aikana on ilmennyt seuraavia haittavaikutuksia, joko yksittäishoidossa tai yhdistelmähoidossa yhdessä LHRH-analogin kanssa.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Anemia				Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, angioedeema ja urtikaria		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Sokeritauti, ruokahaluttomuus	Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt		Masennus, libidon heikkeneminen			
Hermosto	Huimaus	Uneliaisuus, unettomuus			
Sydän		Sydäninfarkti ¹ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu), sydämen vajaatoiminta ¹			Johtumishäiriöt, mukaan lukien PR- ja QT-aikojen pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), rytmihäiriöt ja epäspesifiset EKG-muutokset
Verisuonisto	Kuumat aallot				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus ² (kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu), hengenahdistus		
Ruuan sulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi, ummetus	Ripuli, dyspepsia, ilmavaivat	Suun kuivuminen	Oksentelu	
Maksa ja sappi		Maksatoksisuus ³ , keltaisuus, transaminaasien kohoaminen ³		Maksan vajaatoiminta ⁴ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis		Alopesia, kutina, ihottuma, hikoilu, hirsutismi, ihon kuivuminen		Valoherkkyyss-reaktiot	
Munuaiset ja virtsatiet	Hematuria		Nokturia		
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus ⁵ , gynekomastia ⁵	Erektiohäiriöt, impotenssi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, turvotus	Yleiset kivut, lantion seudun kivut, rintakipu, vilun tunne	Päänsärky, selkävut, niskakivut		
Tutkimukset		Painonnousu	Painonlasku		

¹Tämä havaittiin farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin LHRH-agonistien ja antiandrogenien käyttöä eturauhassyövän hoitoon. Riski näyttää lisääntyneen, kun 50 mg bikalutamidia käytettiin yhdessä LHRH-agonistien kanssa. Riskin lisääntyminen ei ollut ilmeistä, kun 150 mg bikalutamidia käytettiin yksinään eturauhassyövän hoitoon.

²Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty interstitiaalisen keuhkokuumeen tapauksista, jotka raportoitiin 150 mg:n Early Prostate Cancer (EPC) -tutkimusten satunnaistetun hoitojakson aikana.

³Maksan muutokset olivat harvoin vakavia, useasti ohimeneviä ja palautuivat tai lievenivät, kun hoitoa jatkettiin tai kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.4).

⁴Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty niistä maksan vajaatoimintatapauksista, joita havaittiin potilailla, jotka saivat bikalutamidia 150 mg:n annoksella, EPC-tutkimusten open label -tutkimushaarassa.

⁵Voidaan lievittää samanaikaisella kastratiolla.

Pidentynyt protrombiiniaika / suurentunut INR-arvo: bikalutamidin ja kumariiniantikoagulanttien vuorovaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Koska bikalutamidi on anilidi-ryhmään kuuluva yhdiste, methemoglobinemialle on olemassa teoreettinen riski. Eläimissä on todettu methemoglobinemiaa yliannostuksen jälkeen. Näin ollen potilas, jolla on akuutti intoksikaatio, saattaa olla syanoottinen.

Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoito on oireenmukaista. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska bikalutamidi on suureksi osaksi proteiineihin sitoutuneena eikä erity muuttumattomana virtsaan. Normaali yleishoito, johon kuuluu usein toistuva keskeisten elintoimintojen tarkkailu, on paikallaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, antiandrogenit, ATC-koodi: L02BB03

Bikalutamidi on ei-steroidaalinen antiandrogeni, eikä sillä ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja inhiboi näin androgeenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on seurausta tästä inhibitiosta. Kliinisesti bikalutamidihoidon lopettaminen voi joillakin potilasryhmillä johtaa antiandrogen withdrawal -vaikutukseen.

Bikalutamidi on rasemaatti, jonka antiandrogeninen aktiivisuus on pääosin (R)-enantiomeerin aiheuttama.

5.2 Farmakokinetiikka

Bikalutamidi absorboituu hyvin peroraalisen annon jälkeen. Ruoalla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

(S)-enantiomeeri poistuu elimistöstä nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka puoliintumisaika plasmassa on noin 1 viikko.

Pitkäaikaishoidossa bikalutamidin (R)-enantiomeerin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kymmenkertaisia verrattuna bikalutamidi 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen mitattuna.

Annosteltaessa bikalutamidia 50 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin steady state -pitoisuudeksi plasmassa noin 9 mikrog/ml ja tasapainotila saavutetaan pitkästä puoliintumisajasta johtuen n. 1 kk:n hoidon jälkeen.

Bikalutamidi on huomattavassa määrin proteiineihin sitoutuneena (rasemaatti 96 %, (R)-enantiomeeri > 99 %) ja metaboloituu suurelta osin (oksidation ja glukuronidation kautta): Sen metaboliitit poistuvat munuaisten kautta ja sapen mukana suunnilleen yhtä suurella määrällä.

Miehillä, jotka kliinisessä kokeessa saivat bikalutamidia 150 mg, (R)-enantiomeerin pitoisuudeksi siemennesteessä mitattiin 4,9 mikrog/ml. Bikalutamidin määrä, joka yhdynnän yhteydessä mahdollisesti siirtyy naiselle, on pieni, vastaten määrältään noin 0,3 mikrog/kg. Määrä on pienempi, kuin mitä tarvitaan aiheuttamaan muutoksia koe-eläinten jälkeläisissä.

Erityisryhmät

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokinetiikkaan. On osoitettu, että potilailla joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, (R)-enantiomeerin eliminaatio plasmasta on hidastunut.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeni ja *mixed function*-oksidasiensyymien induktori eläimillä. Näihin ominaisuuksiin liittyy eläimillä muutoksia kohde-elimissä, kuten tuumori-induktiota. Entsyymi-induktiota ei ole todettu ihmisellä.

Kivesten siementiehyiden atrofia on antiandrogeneihin liittyvä ennustettu luokkavaikutus, jota on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla. Kivesatrofia kumoutui 4 kuukauden kuluttua annostelun päättymisestä 6 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia). Palautumista ei havaittu 24 viikon kohdalla annostelun päätyttyä 12 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 2-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,9-kertaisia). Koirilla tehdyn 12 kuukauden mittaisen toistuvan annostelun tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 7-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 3-kertaisia) kivesatrofian ilmaantuvuus oli 6 kuukauden palautumisjakson jälkeen hoitoa saaneilla koirilla yhtä suuri kuin vertailukoirilla. Hedelmällisyystutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia) todettiin, että onnistuneeseen paritteluun kulunut aika oli pidentynyt urosrotilla välittömästi 11 viikon annostelun jälkeen. Vaikutuksen kumoutuminen todettiin, kun eläimet eivät olleet saaneet lääkettä 7 viikkoon.

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 pakkaus koko (pakkauskootti)

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200, 280 tablettia läpipainopakkauksessa

(PVC/PE/PVDC/Al folio)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22624

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. tammikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. tammikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.5.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamid Orion 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 57,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, konvex filmdragerad tablett med märkningen BCM 50 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av långt avancerad prostatacancer tillsammans med luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-analogbehandling eller kirurgisk kastrering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna män, även äldre

En 50 mg tablett en gång per dag, alltid vid samma tidpunkt (vanligtvis på morgonen eller på kvällen).

Administreringsätt: Oralt. Tabletterna ska sväljas hela och med vätska. Tabletterna kan intas antingen med föda eller på tom mage.

Bicalutamidbehandling bör inledas minst tre dagar före inledandet av LHRH-analogbehandling eller samtidigt med kirurgisk kastrering.

Pediatrisk population

Bicalutamid är inte indicerad för barn eller unga under 18 år.

Njursvikt

Dosen behöver inte justeras skilt för njursviktpatienter.

Leversvikt

Dosen behöver inte justeras skilt för patienter med mild leversvikt. Läkemedlet kan kumuleras hos patienter med medelsvår eller svår leversvikt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Bikalutamid är kontraindicerad för kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).

Bikalutamid får inte administreras samtidigt med terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen bör inledas under övervakning av en specialläkare.

Bikalutamid metaboliseras i levern. Forskningsdata tyder på att elimineringen av bikalutamid kan vara långsammare hos patienter med svår leversvikt, och detta kan leda till ökad kumulering av bikalutamid. Därför ska försiktighet iakttagas vid användning av bikalutamid hos patienter med medelsvår eller svår leversvikt.

Regelbunden kontroll av leverfunktionen är motiverat för att konstatera eventuella förändringar i leverns funktion. De flesta förändringarna kan förväntas inom 6 månader efter inledandet av bikalutamidbehandlingen.

I samband med användning av bikalutamid har det i sällsynta fall rapporterats allvarliga störningar i leverfunktionen och leversvikt. Även dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Bikalutamidbehandlingen ska avbrytas om förändringarna i levern är allvarliga.

Androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-tiden. Före Bicalutamid Orion-behandling inleds, bör läkare utvärdera nytta-riskförhållandet med avseende på risken för *torsades de pointes* hos patienter med konstaterad förlängd QT-tid eller dess riskfaktorer samt hos patienter som samtidigt får läkemedel som eventuellt förlänger QT-tiden (se avsnitt 4.5).

Regelbunden övervakning av patienter med hjärtsjukdomar rekommenderas.

Försvagad glukostolerans har iakttagits hos män som behandlats med LHRH-agonister. Detta kan uppträda som utbrott av diabetes eller försämrad glykemisk kontroll hos diabetiker. Övervakning av blodsocker bör övervägas om patienten behandlas med en bikalutamid / LHRH-agonist-kombinationsbehandling.

Bikalutamid har visats hämma CYP3A4-enzymet av cytokrom P450. Försiktighet bör iakttagas vid samtidig användning av läkemedel som främst metaboliseras genom CYP3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

I sällsynta fall har det rapporterats ljuskänslighetsreaktioner hos patienter som använder bikalutamid. Patienterna ska uppmanas att undvika direkt exponering för överflödigt solljus och UV-ljus under bikalutamidbehandling, och användning av solkrämer kan övervägas. Om ljuskänslighetsreaktionerna är långvariga och/eller svåra, ska lämplig symptomatisk behandling inledas.

Antiandrogenbehandling kan orsaka morfologiska förändringar hos spermier. Trots att effekten av bikalutamid på morfologin av spermier inte har utretts och att dessa förändringar inte har rapporterats hos patienter som fått bikalutamid, ska patienterna och/eller deras partner använda tillräcklig kontraception under behandlingen och i 130 dygn efter avslutad behandling.

Förstärkt effekt av kumarinantikoagulantia har rapporterats hos patienter som samtidigt får bikalutamidbehandling, och detta kan förlänga protrombintiden och höja INR-värdet. Vissa fall har förknippats med en blödningsrisk. Noggrann övervakning av protrombintiden och INR-värdet rekommenderas, och ändring av antikoagulantdosen ska övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjälpämnen

Preparatet innehåller laktos. 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".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner har konstaterats mellan bicalutamid och LHRH-analoger.

I *in vitro*-studier har det påvisats att (R)-enantiomeren av bicalutamid är en CYP3A4-hämmare. Den har också en lindrig hämmande effekt på aktiviteten av CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6.

Trots att eventuella läkemedelsinteraktioner med bicalutamid inte kunde påvisas i kliniska studier, där man använde antipyrin som en markör för aktiviteten av cytokrom P450 (CYP), ökade den totala exponeringen (AUC) för midazolam med upp till 80 % när det administrerades i 28 dagar med bicalutamid. Detta tillägg kan ha en betydelse för läkemedel med smalt terapeutiskt index. Därför är samtidig användning av terfenadin, astemizol och cisaprid med bicalutamid kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av bicalutamid samt ciklosporin och kalciumantagonister. En dosminskning av dessa läkemedel kan vara nödvändig, särskilt om förstärkt effekt eller biverkningar av läkemedlet iaktas. Vid användning av ciklosporin rekommenderas det att plasmakoncentrationen av ciklosporin och patientens kliniska tillstånd övervakas noga när bicalutamidbehandling inleds eller avslutas.

Försiktighet ska iaktas vid användning av bicalutamid tillsammans med läkemedel som kan hämma oxidation av läkemedel, såsom t.ex. cimetidin eller ketokonazol. Teoretiskt sett kan samtidig användning leda till förhöjda bicalutamidhalter i plasma, vilket i teorin kan leda till flera biverkningar.

In vitro-studier har visat att bicalutamid kan tränga undan kumarinantikoagulanten, warfarin, från dess proteinbindningsställe. En ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulantia har rapporterats när de administreras samtidigt med bicalutamid. Därför rekommenderas det att man vid administrering av bicalutamid till patienter, som samtidigt får kumarinantikoagulantia, noga övervakar protrombintiden och INR-värdet och att justering av antikoagulantdosen övervägs (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Eftersom androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-tiden, bör samtidig användning av Bicalutamid Orion med läkemedel som förlänger QT-tiden eller som kan orsaka *torsades de pointes*, såsom antiarytmika ur grupp IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller grupp III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv., övervägas noga (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Bicalutamid är kontraindicerat för kvinnor, och får inte ges till gravida kvinnor eller ammande mödrar.

Fertilitet

I djurförsök har man iakttagit reversibelt försvagande av manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Det kan förväntas att fertiliteten hos män försvagas eller att infertilitet uppträder under en viss period.

Antiandrogenbehandling kan orsaka morfologiska förändringar hos spermier. Patienter och/eller deras partner bör använda tillräcklig kontraception under behandlingen och i 130 dygn efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att bicalutamid försvagar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Det ska ändå beaktas att yrsel och sömnhet kan förekomma (se avsnitt 4.8). I dessa fall bör försiktighet iaktas.

4.8 Biverkningar

Under bicalutamidbehandling har följande biverkningar uppträtt antingen vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med en LHRH-analog.

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).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Anemi				Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria		
Metabolism och nutrition		Diabetes, aptitlöshet	Hyperglykemi		
Psykiatriska tillstånd		Depression, försvagad libido			
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Sömnhet, sömnlöshet			
Hjärtat		Hjärtinfarkt ¹ (dödliga fall har rapporterats), hjärtsvikt ¹			Retledningsstörningar, inklusive förlängd PR- och QT-tid (se avsnitt 4.4 och 4.5), arytmier och icke-specifika EKG-förändringar
Blodkärl	Värmevallningar				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom ² (dödliga fall har rapporterats), andnöd		
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående, förstoppning	Diarré, dyspepsi, gasbesvär	Muntorrhet	Kräkningar	
Lever och gallvägar		Levertoxicitet ³ , gulsot, förhöjda transaminasvärden ³		Leversvikt ⁴ (dödliga fall har rapporterats)	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, klåda, hudutslag, svettning, hirsutism, hudtorrhet		Ljuskänslighetsreaktioner	
Njurar och urinvägar	Hematuri		Nokturi		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ömma bröst ⁵ , gynekomasti ⁵	Erektildysfunktion, impotens			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Kraftlöshet, svullnad	Allmän smärta, smärta i bäckenområdet, bröstsmärta, köldkänsla	Huvudvärk, ryggsmärta, nacksmärta		
Undersökningar och provtagningar		Viktökning	Viktminskning		

¹ Detta iaktogs i en farmakoepidemiologisk studie, där man undersökte användning av LHRH-agonister och antiandrogener vid behandlingen av prostatacancer. Risken verkar ha ökat när 50 mg bicalutamid användes tillsammans med LHRH-agonister. Riskökningen var inte uppenbar när 150 mg bicalutamid användes enskilt vid behandlingen av prostatacancer.

² Uppträtt som biverkningar under uppföljningen efter marknadsinträdet. Prevalensen har bestämts utgående från fallen av interstitiell pneumoni, som rapporterades under den randomiserade behandlingsperioden i 150 mg Early Prostate Cancer-studierna (EPC).

³ Leverförändringarna var sällan allvarliga, ofta reversibla, och korrigerades eller lindrades när behandlingen fortsattes eller avslutades (se avsnitt 4.4).

⁴ Uppträtt som biverkningar under uppföljningen efter marknadsinträdet. Prevalensen har bestämts utgående från de leversviktsfall som iaktogs hos patienter som fick bicalutamid med en dos på 150 mg i EPC-studiernas open label-forskningsgren.

⁵ Kan lindras genom samtidig kastrering.

Förlängd protrombintid / förhöjt INR-värde: interaktioner mellan bicalutamid och kumarinantikoagulantia har rapporterats under uppföljningen efter marknadsinträdet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoseringsfall har inte rapporterats. Eftersom bicalutamid är en förening som tillhör anilidgruppen, finns det en teoretisk risk för methemoglobinemi. Methemoglobinemi har konstaterats hos djur efter en överdosering. Därmed kan en patient med akut intoxikation vara cyanotisk. En specifik antidot finns inte; behandlingen är symptomatisk. Dialys hjälper osannolikt, eftersom bicalutamid till stor del är bunden till proteiner och utsöndras inte oförändrad i urinen. Normal behandling med frekvent upprepad övervakning av vitala funktioner rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, antiandrogener, ATC-kod: L02BB03

Bicalutamid är ett icke-steroidalt antiandrogen, och har ingen annan endokrin aktivitet. Den binder sig till androgenreceptorer utan att aktivera genexpression och hämmar därmed androgenstimulering. Regression av prostatatumörer är en följd av denna hämning. Kliniskt sett kan avslutande av bicalutamidbehandling hos vissa patienter leda till antiandrogena abstinenssymptom.

Bicalutamid är ett racemat, vars antiandrogena aktivitet huvudsakligen orsakas av (R)-enantiomeren.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bicalutamid absorberas väl efter peroral administrering. Föda konstaterades inte ha någon kliniskt signifikant effekt på biotillgängligheten.

(S)-enantiomeren elimineras från kroppen snabbare än (R)-enantiomeren, vars halveringstid i plasma är ca en vecka.

Vid långtidsbehandling är de maximala plasmakoncentrationerna av bicalutamidens (R)-enantiomer ca 10-faldiga jämfört med koncentrationerna som uppmäts efter en engångsdos på 50 mg bicalutamid.

Vid administrering av 50 mg bicalutamid dagligen erhålls en jämviktskoncentration för (R)-enantiomeren i plasma på ca 9 mikrog/ml och jämvikten uppnås på grund av den långa halveringstiden efter ca en månads bicalutamidbehandling.

Bicalutamid är till en avsevärd grad bunden till proteiner (racemat 96 %, (R)-enantiomer > 99 %) och metaboliseras till stor del (genom oxidation och glukuronidering). Dess metaboliter elimineras via njurarna och i ungefär lika stor utsträckning med galla.

(R)-enantiomerhalten i sädesvätska uppmättes vara 4,9 mikrog/ml hos män som fick 150 mg bicalutamid i ett kliniskt test. Mängden bicalutamid som eventuellt överförs till kvinnan vid samlag är liten och motsvarar till sin mängd ca 0,3 mikrog/kg. Mängden är mindre än vad som krävs för att orsaka förändringar hos avkomman av försöksdjur.

Särskilda populationer

Ålder, njursvikt eller mild eller medelsvår leversvikt påverkar inte farmakokinetiken av (R)-enantiomeren. Det har påvisats att elimineringen av (R)-enantiomeren ur plasma är fördröjd hos patienter med svår leversvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bicalutamid är en potent antiandrogen med en *mixed function*-oxidaseenzyminducerande effekt hos djur. Förändringar i målorganen, inklusive tumörinduktion, är hos djur relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har inte konstaterats hos människa.

Atrofi av testiklarnas sädesledare är en förutsedd klasseffekt förknippad med anti-androgener och har observerats hos alla arter som undersökts. Testikelatrofi försvann 4 månader efter avslutad dosering i en 6 månaders studie på råttor (vid doser som var ungefär 1,5-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 0,6-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg). Återhämtning sågs inte vid 24 veckor efter avslutad dosering i en 12 månaders studie på råttor (vid doser som var ungefär 2-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 0,9-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg). I en 12 månader lång studie som gjordes på hundar med upprepade doseringar (vid doser som var ungefär 7-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 3-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg) var förekomsten av testikelatrofi efter en återhämtningsperiod på 6 månader lika stor hos behandlade hundar som hos kontrollhundarna. I en fertilitetsstudie (vid doser som var ungefär 1,5-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 0,6-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg) konstaterades, att tiden som åtgick till en lyckad parning var förlängd hos hanråttorna omedelbart efter en dosering på 11 veckor. Effekten konstaterades försvunnen, då djuren inte fått läkemedlet på 7 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Laktosmonohydrat
Krospovidon
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat
Natriumlaurilsulfat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4 000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200, 280 tabletter i blisterförpackning (PVC-/PE-/PVDC-/Al-folie).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22624

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 januari 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 7 januari 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.5.2023