

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicavan 50 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg bikalutamidia.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 60,44 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet, myös iäkkäät: Annostus on 50 mg tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta.

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

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Lääkeaine saattaa kumuloitua tavallista suuremmassa määrin potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kera.

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 käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksavaurioita ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Bikalutamidi-hoito tulee keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Mahdollisten maksamuutosten takia suositellaan ajoittaista maksan toiminnan seuraamista. Useimmat muutokset ovat odotettavissa 6 kk:n kuluessa bikalutamidi-hoidon aloittamisesta.

LHRH-agonisteja saavilla miehillä on todettu glukoosin sietokyvyn alenemista. Tämä saattaa manifestoitua diabeteksena tai sokeritasapainon menettämisenä sellaisilla potilailla, joilla ennestään on diabetes. Veren glukoosipitoisuuden tarkkailua tulee sen vuoksi harkita potilailla, jotka saavat bikalutamidia yhdessä LHRH-agonistien kanssa.

Bikalutamidin on osoitettu estävän sytokromia P450 (CYP 3A4), ja näin ollen tulee noudattaa varovaisuutta, kun bikalutamidia annostellaan yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP 3A4:n avulla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule 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 kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Bicavan-hoito aloitetaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamisista tai farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista bikalutamidin ja LHRH-analogien välillä ei ole näyttöä.

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 kumariinantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. Tämän takia on suositeltavaa, että protrombiiniaikaa seurataan tarkasti, jos bikalutamidihoito aloitetaan kumariinantikoagulantteja 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 aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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	Hyvin yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus
	Yleinen	Uneliaisuus
Sydän	Yleinen	Sydäninfarkti (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu) ⁴ , sydämen vajaatoiminta ⁴
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁵ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi
	Yleinen	Dyspepsia, ilmavaivat
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltaisuus, hypertransaminasemia ¹
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ² (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Alopesia, hirsutismi / hiusten uudelleenkasvu, ihon kuivuminen, kutina, ihottuma
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktiot
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ³
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus edeema
	Yleinen	Rintakipu
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu

¹ Maksamuutokset ovat harvoin vakavia ja ne olivat usein ohimeneviä, ja joko paranivat kokonaan tai osittain, kun hoitoa jatkettiin tai hoito lopetettiin.

² Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritelty 150 mg Early Prostate Cancer-tutkimuksen avoimen bikalutamidi tutkimushaaran yhteydessä raportoitujen maksan vajaatoimintatapauksen yleisyyden perusteella.

³ Samanaikainen kastratio saattaa pienentää esiintyvyyttä.

⁴ Tämä havaittiin farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin LHRH-agonistien ja antiandrogeenien käyttöä eturauhassyövän hoitoon. Riski näyttää lisääntyneen, kun bikalutamidi 50 mg:aa käytettiin yhdessä LHRH-agonistien kanssa. Riskin lisääntyminen ei ollut ilmeistä, kun bikalutamidi 150 mg:aa käytettiin yksinään eturauhassyövän hoitoon.

⁵ Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritelty 150 mg Early Prostate Cancer-tutkimuksen randomisoidun tutkimusjakson yhteydessä raportoitujen interstitiaalisten keuhkosairaustapauksen 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 endokriinistävaikutusta. Se sitoutuu androgenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää näin androgeniärsyksen syntymisen. Tämä estovaikutus johtaa eturauhaskasvaimen pienenemiseen. Kliinisesti bikalutamidi-hoidon lopettaminen voi joillakin potilasryhmillä johtaa antiandrogenien vieroitusoireyhtymään.

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

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 glukuronidaation 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 plasmassa.

Kun potilas ottaa päivittäin 50 mg bikalutamidia, (R)-enantiomeerin vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 9 mikrog/ml. Vakaassa tilassa 99 % verenkierrossa olevista enantiomeereistä on aktiivisempaa (R)-enantiomeeriä.

Eliminaatio

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa bikalutamidihoitoa 150 mg annoksina saaneiden miesten siemennesteen keskimääräinen (R)-bikalutamidipitoisuus oli 4,9 mikrog/ml. Naispuolisen kumppanin yhdynnässä mahdollisesti saama bikalutamidimäärä on hyvin pieni, noin 0,3 mikrog/kg. Määrä alittaa pienimmät pitoisuudet, jotka aikaansaivat muutoksia laboratorioeläinten poikasissa.

Erityisryhmät

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin

farmakokinetiikkaan. Joidenkin tietojen mukaan (R)-enantiomeeri eliminoiduu tavallista hitaammin plasmasta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeeni ja 'mixed function' -oksidaasientsyymin indusoija eläimillä. Eläimillä havaittavat kohde-elinten muutokset, myös kasvaininduktio, ovat yhteydessä näihin vaikutuksiin. Prekliinisten tutkimusten tulosten ei katsota olevan relevantteja pitkälle edennyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidon kannalta.

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)

20944

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 50 mg tablett, filmdragerad.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 60,44 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med BCM 50 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna män, även äldre: Doseringen är en 50 mg tablett som tas oralt en gång dagligen.

Behandling med bicalutamid bör påbörjas minst 3 dagar före behandling med en LHRH-analog inleds eller samtidigt med kirurgisk kastration.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Bicalutamid är inte indicerat för barn och ungdom under 18 år.

Administreringsätt

Tabletterna bör sväljas hela med vätska.

4.3 Kontraindikationer

Bicalutamid 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 administration av terfenadin, astemizol eller cisaprid med bicalutamid är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Bicalutamid metaboliseras i hög grad i levern. Tillgängliga data indikerar att bicalutamids elimination kan vara långsammare hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och detta kan leda till ökad ackumulering av bicalutamid. Bicalutamid skall därför användas med försiktighet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Allvarliga leverförändringar och leversvikt har i sällsynta fall observerats med bicalutamid, och dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vid allvarliga leverförändringar skall behandlingen avbrytas.

Regelbunden kontroll av leverfunktionen är befogad i syfte att upptäcka möjliga leverförändringar. De flesta leverförändringarna kan förväntas uppträda inom de första 6 månaderna av behandlingen.

En minskning av glukostolerans har observerats hos män som behandlas med LHRH agonister. Detta kan visa sig som diabetes eller försämrad blodglukostolerans hos patienter med diabetes. Monitorering av blodglukosvärden skall därför övervägas hos patienter som behandlas med bicalutamid i kombination med LHRH-agonister.

Bicalutamid har visats hämma cytokrom P450 (CYP 3A4). Försiktighet skall därför iaktas vid samtidig administrering av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör forskrivare bedöma nytta-riskförhållandet med avseende på risken för *torsade de pointes*, innan behandling med Bicavan påbörjas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga data som visar på farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner mellan bicalutamid och LHRH-analoger.

In vitro-studier indikerar att (R)-enantiomeren av bicalutamid är en CYP3A4-hämmare. Den har också en lindrig hämmande effekt på aktiviteten av CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6. Även om kliniska studier, med antipyrin som en markör för aktiviteten av cytokrom P450 (CYP), inte påvisat någon potentiell läkemedelsinteraktion med bicalutamid så ökade den genomsnittliga exponeringen (AUC) av midazolam med upp till 80 % efter samtidig administrering av bicalutamid i 28 dagar. För läkemedel med snävt terapeutiskt index kan en sådan ökning vara av betydelse. Därför är samtidigt intag av terfenadin, astemizol och cisaprid kontraindicerat (se avsnitt 4.3) och försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av bicalutamid med substanser som ciklosporin och kalciumantagonister. Dosreduktion kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns bevis för förhöjd eller motsatt effekt. För ciklosporin, rekommenderas noggrann uppföljning av plasmakoncentrationer och klinisk kondition vid insättande eller avslut av bicalutamidbehandling.

Försiktighet bör iaktas vid forskrivning av bicalutamid tillsammans med läkemedel som kan hämma oxidation av läkemedel, såsom till exempel cimetidin och ketokonazol.

Teoretiskt skulle det kunna resultera i ökade plasmakoncentrationer av bicalutamid vilket skulle kunna leda till flera biverkningar.

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

Eftersom androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Bicavan med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes* såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. (se avsnitt 4.4).

Pediatriska patienter

Interaktioner har undersökts endast hos vuxna patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte troligt att bicalutamid påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Det bör emellertid noteras att yrsel och sömnhet kan förekomma ibland. Patienter som påverkas bör iaktta 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	Mycket 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	Mycket vanliga	Yrsel
	Vanliga	Sömnhet
Hjärtat	Vanliga	Hjärtinfarkt (dödsfall har rapporterats) ⁴ , hjärtsvikt ⁴
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ⁵ (dödsfall har rapporterats)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, förstoppning, illamående
	Vanliga	Dyspepsi, gasbildning

Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminasemi ¹
	Sällsynta	Leversvikt ² (dödsfall har rapporterats)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hirsutism/hårväxt, torr hud, pruritus, hudutslag
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktioner
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömhet i bröstet ³
	Vanliga	Erekttil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, ödem
	Vanliga	Smärtor i bröstkorgen
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

¹Leverförändringar är sällan allvarliga och vanligtvis övergående, upphörande eller förbättras vid fortsatt behandling eller då behandlingen avslutas.

²Listad som biverkan efter genomgång av data från tiden efter att läkemedlet kommit ut på marknaden. Frekvensen 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.

³Kan reduceras vid samtidig kastration.

⁴Observerad i en farmakoepidemiologisk studie av LHRH-agonister och antiandrogener som används vid behandling av prostatacancer. Risken verkade öka när bicalutamid 50 mg användes i kombination med LHRH-agonister, men ingen ökad risk visades när bicalutamid 150 mg användes som monoterapi vid behandling av prostatacancer.

⁵Listad 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

Erfarenhet av överdosering hos människa saknas. Det finns ingen specifik antidot; behandlingen bör vara symtomatisk. Dialys är sannolikt ej av värde eftersom bicalutamid är starkt proteinbundet och inte återfinns i oförändrad form i urinen. Allmänt stödjande vård med täta kontroller av vitala tecken är indicerad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener, ATC-kod: L02BB03.

Verkningsmekanism

Bikalutamid är en icke-steroidal antiandrogen utan andra endokrina effekter. Den binder sig till androgenreceptorer utan att aktivera genexpression och hämmar därmed androgenstimulering. Denna blockering leder till regression av prostatatumörerna. Kliniskt sett kan utsättande av bicalutamid hos vissa patienter leda till antiandrogena abstinenssymptom.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bikalutamid absorberas väl vid oral administrering. Det finns inga bevis för klinisk relevant effekt av föda på biotillgängligheten.

Distribution

Bikalutamid är starkt proteinbundet (racematet till 96 %, (R)-enantiomeren > 99 %) och metaboliseras i stor utsträckning (via oxidation och glukuronidering). Metaboliterna elimineras i ungefär samma grad via njurarna och gallan.

Biotransformering

(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.

Steady state plasmakoncentrationer av (R)-enantiomeren av cirka 9 mikrogram / ml observeras under daglig administrering av 50 mg bicalutamid. Vid steady state står den övervägande aktiva (R)-enantiomeren för 99% av de totala cirkulerande enantiomererna.

Eliminering

I en klinisk studie var medelkoncentrationen av (R)-bicalutamid 4,9 µg/ml i sädesvätska hos män som fick bicalutamid 150 mg. Mängden bicalutamid som möjligen skulle kunna överföras till kvinnlig partner vid samlag är försumbar och beräknas till ca 0,3 µg/kg. Detta är lägre än vad som krävs för att inducera förändringar i avkomma hos försöksdjur.

Särskilda populationer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bikalutamid är en potent antiandrogen och en "mixed function" oxidasenzyminducerare hos djur. Förändringar i målorganen, inklusive tumörinduktion hos djur, är relaterade till dessa effekter. Alla biverkningar som har observerats i djurexperimentella studier anses sakna relevans för människa vid behandling av avancerad prostatacancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Laktosmonohydrat
Krospovidon
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat.

Filmdragering

Laktosmonohydrat
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 -genomtrycksförpackning 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

20944

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