

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamide Bluefish 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg bicalutamidia. Apuaine(et): Yksi tabletti sisältää 62,7 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 6,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito yhdessä LHRH-analogiahoidon tai kirurgisen kastration kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Bicalutamide Bluefish on lapsilla ja nuorilla vasta-aiheinen.

Antotapa

Aikuiset miehet, myös iäkkäät: Yksi kalvopäällysteinen tabletti (50 mg) vuorokaudessa ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Suun kautta

Tabletit on nieltävä kokonaisina nesteen kanssa.

Hoito Bicalutamide Bluefishilla on aloitettava vähintään 3 päivää ennen LHRH-analogiahoidon aloittamista tai samaan aikaan kirurgisen kastration kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta: Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Bicalutamidin käytöstä ei ole kokemuksia vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min). (ks. kohta 4.4)

Maksan vajaatoiminta: Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lääkevalmiste saattaa kumuloitua potilailla, jotka sairastavat keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Bicalutamide Bluefish 50 mg on vasta-aiheinen naisilla ja lapsilla (ks. kohta 4.6).

Bicalutamide Bluefish -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin anto Bicalutamide Bluefish 50 mg -valmisteen kanssa on vasta-aiheinen. (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoito on aloitettava erikoislääkärin toimesta.

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

Säännöllinen maksan toiminnan seuraaminen on aiheellista mahdollisten maksamuutosten toteamiseksi. Suurimman osan muutoksista odotetaan tapahtuvan kuuden ensimmäisen Bicalutamide Bluefish -hoitokuukauden aikana.

Bikalutamidin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksamuutoksia ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Bicalutamide Bluefish -hoito tulee keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Glukoosin sietokyvyn heikkenemistä on todettu LHRH-agonistihoidon saavilla miehillä. Tämä saattaa johtaa diabeteksen ilmentymiseen tai glykeemisen kontrollin heikentymiseen potilailla, joilla on jo todettu diabetes. Tämän vuoksi verensokerin seuraamiseen tulee kiinnittää huomiota potilailla, joilla on käytössä bikalutamidi yhdessä LHRH-agonistihoidon kanssa.

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 (ks. kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Bicalutamide Bluefish -hoito aloitetaan.

Bikalutamidin on todettu estävän sytokromi P450 (CYP3A4):n toimintaa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa annettaessa valmistetta yhdessä pääasiallisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Koska kokemukset puuttuvat bikalutamidin käytöstä vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), sitä on käytettävä näillä potilailla vain varovaisuutta noudattaen.

Sydämen toiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa sydänsairailta potilailla.

Bicalutamide Bluefish 50 mg sisältää laktoosia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, eivät saa ottaa tätä lääkettä.

Antiandrogenihoito voi aiheuttaa siittiöihin morfologisia muutoksia. Bikalutamidin vaikutusta siittiöiden morfologiaan ei ole tutkittu eikä bikalutamiditabletteja käyttäneillä potilailla ole raportoitu tällaisia muutoksia, mutta potilaiden ja/tai heidän kumppaniensa on käytettävä riittävää ehkäisyä bikalutamidihoidon aikana ja 130 vuorokauden ajan hoidon jälkeen.

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

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 R-bikalutamidi on CYP 3A4 -estäjä. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9-, 2C19- ja 2D6 -aktiivisuuteen.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin antipyriiniä markkerina sytokromi P450 (CYP) aktiviteetin osoittamiseen, ei saatu näyttöä mahdollisista lääkeaineinteraktioista bikalutamidin kanssa, midatsolaamin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi jopa 80 %, kun sitä annettiin 28 päivän ajan bikalutamidin kanssa. Lääkeaineille, joiden terapeutinen indeksi on kapea, tällaisella lisäyksellä voi olla merkitystä. Sellaisenaan samanaikainen terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava kun bikalutamidia annetaan samanaikaisesti siklosporiinin ja kalsiumkanavan salpaajien kanssa. Näiden lääkkeiden annostusta täytyy ehkä pienentää eritoten, jos lääkkeen teho lisääntyy tai aiheuttaa haittavaikutuksia. Siklosporiinin osalta suositellaan sen plasmapitoisuuksien ja potilaan kliinisen tilan seuraamista bikalutamidihoidon aloittamisen tai lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava kun bikalutamidia määrätään muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat estää lääkkeen oksidaatiota, esim. simetidiini ja ketokonatsoli. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bikalutamidin plasmakonsentraatioiden nousuun ja teoreettisesti haittavaikutusten lisääntymiseen.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, proteiinin sitoutumiskohdistaan. Sen tähden on suositeltavaa, että jos Bicalutamide Bluefish aloitetaan kumariiniantikoagulanttia saavilla potilailla, protrombiiniaikaa on seurattava tarkasti.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Bicalutamide Bluefish -valmisteen 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 (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bikalutamidi ei todennäköisesti heikennä kykyä ajaa autolla tai hallita koneita. Kuitenkin, tulee ottaa huomioon, että uneliaisuutta saattaa joskus esiintyä. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä osiossa haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti: 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 arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutusten esiintymistiheys

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia
	Hyvin harvinainen	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen, diabetes mellitus
	Melko harvinainen	Hyperglykemia, painonlasku
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus
	Yleinen	Uneliaisuus, unettomuus
Sydän	Yleinen	Sydäninfarkti (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu) ⁴ , sydämen vajaatoiminta ⁴
	Hyvin harvinainen	Rasitusrintakipu, johtumishäiriöt, kuten PR- ja QT-välin pidentyminen, rytmihäiriöt ja epäspesifit EKG-muutokset
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. 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)
	Melko harvinainen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi
	Yleinen	Dyspepsia, ilmavaivat, ripuli

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltatauti, bilirubinemia, hepatomegalia, kolestaasi ja hypertransaminasemia ¹
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ² (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Hiustenlähtö, hirsutismi/hiusten tai karvojen uudelleen kasvu, ihon kuivuminen, kutina, ihottuma, hikoilu
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Hematuria
	Melko harvinainen	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ³
	Yleinen	Erektiohäiriöt, impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus, turvotus
	Yleinen	Rintakivut, yleinen kipu, lantiokipu, vilunväristykset
	Melko harvinainen	Päänsärky, selkäkipu, niskakipu
Tutkimukset	Yleinen	Painonnousu

¹Muutokset maksan toiminnassa ovat harvoin vakavia. Ne olivat yleensä ohimeneviä ja palautuivat tai vähenivät hoidon jatkuessa tai kun hoito keskeytettiin.

²Listattu haittavaikutukseksi markkinoilletulon jälkeisen tiedon arvioinnin jälkeen. Esiintymistiheys on määritetty haittatapahtumina raportoitujen maksan vajaatoiminta -tapausten määrästä eturauhassyövän varhaisvaiheen tutkimuksissa 150 mg bikalutamidia saaneiden potilaiden ryhmässä.

³Samanaikainen kastraatio saattaa pienentää esiintyvyyttä.

⁴Tämä havaittiin farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin LHRH-agonistien ja antiandrogenien 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.

⁵Listattu haittavaikutukseksi markkinoilletulon jälkeisen tiedon arvioinnin jälkeen. Esiintymistiheys on määritetty haittatapahtumina raportoitujen interstitiaalinen pneumonia -tapausten määrästä eturauhassyövän varhaisvaiheen tutkimuksissa sokkoutetun 150 mg hoitojakson aikana.

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

Ihmisillä ei ole raportoitu yliannostusta. Erityistä vasta-ainetta ei ole. Hoidon on oltava oireenmukaista. Dialyysistä ei ehkä ole apua, sillä bikalutamidi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin eikä erity muuttumattomana virtsaan. Normaali supportiivinen hoito, kuten tiheä elintoimintojen tarkkailu, on paikallaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, antiandrogenit, ATC-koodi: L02BB03.

Bikalutamidi on ei-steroidinen antiandrogeni, jolla ei ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää androgeenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on tulosta tästä inhibitiosta. Kliinisesti bikalutamidi voi johtaa antiandrogenin vierotusoireyhtymään jossakin potilaiden alaryhmässä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Bikalutamidi imeytyy hyvin peroraalisen annon jälkeen. Ruoan kliinisesti merkitsevää vaikutuksesta biologiseen hyötyosuuteen ei ole tutkimustuloksia.

(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 bikalutamidin 50 mg kerta-annoksen jälkeen mitattuna.

Annosteltaessa bikalutamidia 50 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin *steady state* -plasmapitoisuudeksi noin 9 mikrog/ml, ja sen vuoksi tasapainotilanne pitkän puoliintumisajan vuoksi saavutetaan noin kuukauden hoidon jälkeen.

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 hidasta.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on puhdas ja voimakas androgeenireseptoriantagonisti koe-eläimillä ja ihmisillä.

Sekundaarisena farmakologisena päätoimintana on CYP450:stä riippuvien *mixed function*-oksideaasien induktio maksassa. Entsyymi-induktiota ei ole havaittu ihmisillä. Kohde-elinten muutokset eläimillä liittyvät selkeästi bikalutamidin primaariin ja sekundaariseen farmakologiseen toimintaan. Näihin kuuluu androgeenista riippuvaisten kudosten involuutio, kilpirauhasen follikulaariset adenoomat, maksan ja Leydigin solujen hyperplasiat ja neoplasiat tai syöpä, miespuolisten jälkeläisten sukupuolisen eriytymisen häiriöt, miehen hedelmällisyyden reversiibeli heikkeneminen. Genotoksisuustutkimuksissa bikalutamidilla ei havaittu mutageenista potentiaalia. Millään eläinkokeissa havaitulla haittavaikutuksella ei katsota olevan merkitystä pitkälle edennyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti Povidoni K-25
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A) Magnesiumstearaatti

Päällys:

Opadry OY-S-9622, valmistusaineet: Hypromelloosi 5 Cp (E464) Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiiniset läpipainopakkaukset
14, 28, 30, 90, 98, 100 tabletin pakkaukset
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bluefish Pharmaceuticals AB,
P.O. Box 49013,
100 28 Tukholma,

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24499

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.07.2018