

# 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 kastraation kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

#### Erityisryhmät

##### *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 lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

#### 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. 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).

Potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasin puutos tai glukoosin/galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

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 bikalutamidihoiton aloittamisen tai lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun bikalutamidia annostellaan 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 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 Heidemällisyys, 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
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus
	Yleinen	Uneliaisuus
Sydän	Yleinen	Sydäninfarkti (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu) <sup>4</sup> , sydämen vajaatoiminta <sup>4</sup>
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>5</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi

	Yleinen	Dyspepsia, ilmavaivat
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltaisuus, hypertransaminasemia <sup>1</sup>
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta <sup>2</sup> (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 <sup>3</sup>
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus edeema
	Yleinen	Rintakipu
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu

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

<sup>2</sup> 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 vajaatoimintatapauksien yleisyyden perusteella.

<sup>3</sup> Samanaikainen kastraatio saattaa pienentää esiintyvyyttä.

<sup>4</sup> Tämä 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.

<sup>5</sup> Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritelty 150 mg Early Prostate Cancer-tutkimuksen randomisoidun tutkimusjakson yhteydessä raportoitujen interstitiaalisten keuhkosairaustapauksien yleisyyden perusteella.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Kokemusta yliannostuksesta ihmisellä ei ole. Spesifistä vasta-ainetta ei ole, hoidon tulee olla oireenmukaista.

Dialysista ei todennäköisesti ole apua, koska bikalutamidi sitoutuu suureksi osaksi proteiiniin eikä erityy 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. Enantiomeerien kokonaismäärästä plasmassa vakaassa tilassa 99 % on (R)-enantiomeerejä, joiden osuus terapeuttisesta vaikutuksesta on hallitseva. Naispuolisen kumppanin yhdynnässä mahdollisesti saama bikalutamidimäärä on hyvin pieni, noin 0,3 mikrog/kg. Määrä alittaa pienimmät pitoisuudet, jotka aikaansaiivat muutoksia laboratorioeläinten poikasissa.

#### *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' -oksideasientsyymiin induoija eläimillä. Eläimillä havaittavat kohde-elinten muutokset, myös kasvaininduktio, ovat yhteydessä näihin vaikutuksiin.**

**Prekliinisten tutkimusten tulosten ei katsota olevan relevantteja pitkälle edennytää e turauhassyöpää 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 pakkauskoko (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 (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Avansor Pharma Oy

Tekniikantie 14

02150 Espoo

Suomi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

20944

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.03.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.8.2016