

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamid Orion 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg bicalutamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 60 mg laktoosimonohydraattia.

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 nesteen kera. Tabletit voidaan ottaa joko ruoan yhteydessä tai tyhjiin 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. Bicalutamidin käytöstä potilaille, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ei ole kokemusta (ks. kohta 4.4).

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 varoitimet

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.

Bikalutamidin käytöstä potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ei ole kokemusta. Bikalutamidia tulisi käyttää varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

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 Bikalutamid 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).

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 kumariinantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariinantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti bikalutamidin kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa bikalutamidia potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariinantikoagulantteja, 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 käänntyvien 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Anemia				Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot, 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		
Ruuansulatuselimistö	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)	
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia, kutina, ihottuma, hikoilu, hirsutismi, ihon kuivuminen		Valoherkkyysreaktiot	
Munuaiset ja	Hematuria		Nokturia		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
virtsatiet					
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus ⁵ , gynekomastia ⁵	Erektiohäiriöt, impotenssi			
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, turvotus	Yleiset kivut, lantion seudun kivut, rintakipu, vilun tunne	Päänsärky, selkäkivut, 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 hoitajakson 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 kastreasiolla.

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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: antiandrogeeni, ATC-koodi: L02BB03

Bikalutamidi on ei-steroidaalinen antiandrogeeni, 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 antiandrogeeninen 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.

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.

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

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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä ja ihmisillä bikalutamidi on androgeenireseptorin antagonist. Bikalutamidin pääasiallinen sekundaarinen farmakologinen vaikutus on CYP 450-riippuvaisten mixed function -oksideasientsyymien induktio maksassa. Ihmisillä ei ole todettu entsyymi-induktiota. Eläinten kohde-elimissä havaitut muutokset johtuvat selkeästi bikalutamidin primääreistä ja sekundaarisista farmakologisista ominaisuuksista. Tällaisia ovat androgeeneista riippuvaisten kudosten surkastuminen; kilpirauhasen follikulaariset adenoomat; maksan ja Leydig-solujen hyperplasiat ja neoplasiat tai pahanlaatuiset kasvaimet; miespuolisten sikiöiden sukupuolisen erilaistumisen häiriöt; miesten hedelmällisyyden palautuva menetys. Geenitoksisuustutkimuksissa bikalutamidilla ei ole havaittu mutageenistä potentiaalia. Millään prekliinisten tutkimusten haittavaikutuslöydöksillä ei katsota olevan merkitystä pitkälle edennyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa.

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 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

4.5.2018