

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalustad 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 150 mg bikalutamid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 181,32 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter märkta med "BCM 150" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bicalustad 150 mg tabletter är indicerat antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi eller strålbehandling vid lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna män inklusive äldre:

Doseringen är en tablett à 150 mg som tas oralt en gång dagligen.

Bicalustad bör tas kontinuerligt i minst 2 år eller till sjukdomsprogression.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig vid behandling av patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Bikalutamid är kontraindicerat till kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid med bikalutamid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen bör inledas under direkt övervakning av specialist.

Bikalutamid metaboliseras i stor utsträckning i levern. Tillgängliga data tyder på att elimineringen kan vara långsammare hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket kan leda till ökad ackumulering av substansen. Följaktligen krävs försiktighet om bikalutamid administreras till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Regelbunden kontroll av leverfunktionen bör övervägas på grund av möjlig leverpåverkan. De flesta leverförändringarna kan förväntas uppträda inom de första 6 månaderna efter behandlingsstart.

Allvarliga leverförändringar och leversvikt har observerats i sällsynta fall, och även fall som lett till döden har rapporterats (se avsnitt 4.8). Behandlingen med bikalutamid ska avbrytas vid fall av allvarliga leverförändringar.

Utsättande av bikalutamidbehandlingen ska övervägas om patienten uppvisar en objektiv progression av sjukdomen tillsammans med förhöjt PSA.

Bikalutamid har visat sig hämma cytokrom P450 (CYP 3A4). Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig administrering av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Androgen deprivationsterapi 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/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Bicalustad påbörjas.

Hjälpämnen

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, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har visat att (R)-bikalutamid fungerar som en CYP 3A4-hämmare och dessutom har en svagare hämmande effekt på CYP 2C9, 2C19 och 2D6.

Även om kliniska studier, med antipyrin som markör av aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP), inte har påvisat någon potentiell läkemedelsinteraktion med bikalutamid så ökade den genomsnittliga exponeringen (AUC) av midazolam med upp till 80 % efter samtidig administrering av bikalutamid i 28 dagar. För läkemedel med ett 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 iakttas vid samtidigt bruk av bikalutamid och substanser som ciklosporin eller kalciumantagonister. Dosreduktion kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns bevis för förhöjd effekt eller biverkningar. För ciklosporin, rekommenderas noggrann uppföljning av plasmakoncentrationer och kliniskt tillstånd efter initiering eller avbrytande av bikalutamidbehandling.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av bikalutamid och läkemedel som hämmar oxidationsprocesser, som t.ex. cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt skulle det kunna resultera i ökade plasmakoncentrationer av bikalutamid, vilket skulle kunna leda till en ökning av biverkningar.

In vitro-studier har visat att bicalutamid kan tränga undan kumarinantikoagulanten warfarin från dess proteinbindningsställen. Därför rekommenderas noggrann uppföljning av protrombintiden efter att behandling med bicalutamid har påbörjats hos patienter som redan står på kumarinantikoagulantia.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Bicalustad 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 III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Bicalutamid är kontraindicerat för kvinnor och får inte ges till kvinnor som är gravida eller ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte troligt att Bicalustad påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Det ska emellertid noteras att sömnighet ibland kan förekomma. Patienter som drabbas av detta ska iakttä 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).

Tabell 1: Biverkningsfrekvens

Organsystem	Frekvens	Bicalutamid 150 mg/dag (monoterapi)
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Minskad libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, sömnighet
Blodkärll	Vanliga	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ^e (dödsfall har rapporterats).
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, dyspepsi, flatulens, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminasaemia ^a
	Sällsynta	Leversvikt ^d (dödsfall har rapporterats).
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Alopeci, hirsutism/återväxt av hår, torr hud ^c , pruritus
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömma bröst ^b
	Vanliga	erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem
Undersökningar	Vanliga	Viktökning
	Ingen känd frekvens	QT förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)

- ^a Leverförändringarna är sällan allvarliga och vanligtvis övergående, upphörande eller förbättrats vid fortsatt behandling eller då behandlingen avslutas.
- ^b Majoriteten av de patienter som får 150 mg bicalutamid som monoterapi drabbas av gynekomasti och/eller bröstsmärta. I studier har dessa symtom bedömts vara allvarliga i upp till 5 % av fallen. Det är inte säkert att gynekomastin upphör efter utsättande av behandlingen. Särskilt inte efter en lång behandlingsperiod ($\leq 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
- ^c På grund av de kodningskonventioner som användes i EPC-studierna, kodades biverkningar i form av "torr hud" under COSTART-termen "hudutslag". Därför kan ingen separat frekvens fastställas för 150 mg-dosen av bicalutamid men man antar att frekvensen är densamma som för 50 mg-dosen.
- ^d Listad som biverkning efter granskning av data efter godkännandet för försäljning. Frekvensen har beräknats på basis av incidensen av rapporterade biverkningar i form av leversvikt hos patienter som fick behandling i gruppen som fick öppen behandling med bicalutamid i EPC-studierna med 150 mg.
- ^e Listade som biverkning efter granskning av data efter godkännandet för försäljning. Frekvensen har beräknats på basis av incidensen av rapporterade biverkningar i form av interstitiell pneumoni under perioden med randomiserad behandling i EPC-studierna med 150 mg.

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:

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
 Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering hos människor saknas. Det finns ingen specifik antidot, behandlingen bör vara symtomatisk. Dialys är antagligen inte användbart eftersom bicalutamid i hög grad är bundet till protein och inte återfinns i oförändrad form i urin. Allmän stödjande terapi, inklusive frekventa kontroller av vitala funktioner är indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener
 ATC-kod: L02BB03

Bicalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan annan endokrin aktivitet. Det binder till vildtyp eller normala androgenreceptorerna utan att aktivera genuttryck och hämmar således androgen stimulus. Regression av prostatatumörer resulterar från denna hämning. Kliniskt, kan utsättning av bicalutamid leda till antiandrogena abstinenssymtom hos en undergrupp av patienter.

Bicalutamid 150 mg studerades vid behandling av patienter med lokaliserad (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avancerad (T3-T4, alla N, M0; T1-T2, N+, M0), icke-metastaserande prostatacancer i en kombinerad analys av tre placebokontrollerade, dubbelblinda studier på 8 113 patienter, där bicalutamid gavs som omedelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling (primärt extern strålning). Vid uppföljning efter i median 9,7 år observerades objektiv sjukdomsprogress hos 36,6 % respektive 38,17 % av alla bicalutamid och placebobehandlade patienter.

En minskning av risken för objektiv sjukdomsprogression observerades inom de flesta patientgrupperna, men minskningen var tydligast hos dem med störst risk för sjukdomsprogression. Behandlande läkare kan därför besluta att den optimala strategin för behandling av en patient med låg risk för sjukdomsprogression kan vara att avvakta med hormonell behandling till dess att tecken på sjukdomsprogression uppstår. Detta gäller framförallt insättande av adjuvant behandling efter en radikal prostatektomi.

Ingen generell skillnad i total överlevnad sågs vid uppföljning efter i median 9,7 år med 31,4 % mortalitet (RR = 1,01; 95 % KI 0,94 - 1,09). Vid analys av olika behandlingsgrupper var dock vissa trender synliga.

Data för progressionsfri överlevnad och total överlevnad över tid baserad på Kaplan-Meier-beräkningar för patienter med lokalt avancerad sjukdom presenteras i följande tabeller:

Tabell 2: Fördelning av patienter med lokalt avancerad sjukdom med sjukdomsprogression över tid per behandlingsgrupp

Analys-population	Behandlings-arm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Exspektansgrupp (n=657)	Bikalutamid 150mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strålbehandling (n=305)	Bikalutamid 150mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7%	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabell 3: Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspop-ulation	Behandlingsarm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Exspektansgrupp (n=657)	Bikalutamid 150mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
Strålbehandling (n=305)	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
Exspektansgrupp (n=657)	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Strålbehandling (n=305)	Bikalutamid 150mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

För patienter med lokaliserad sjukdom som får bikalutamid som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Det fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad hos patienter med lokaliserad sjukdom som fick bikalutamid 150 mg som adjuvant terapi efter strålbehandling (RR = 0,98, 95 % CI 0,80 - 1,20) eller radikal prostatektomi (HR = 1,03, 95 % KI 0,85 - 1,25). Hos patienter med lokaliserad sjukdom, som annars skulle ha blivit hanterade med exspektans, noterades också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebo-patienter (RR = 1,15, 95 % KI 1,00 - 1,32). Detta gör att risk-nytta profilen för bikalutamid inte anses vara fördelaktig för patienter med lokaliserad sjukdom.

Effekten av en behandling med bikalutamid i dosen 150 mg hos patienter med lokalt avancerad, icke-metastaserande prostatacancer och hos vilka primär kastration var indicerad, utvärderades separat genom metaanalys av två studier med 480 inkluderade patienter med icke-metastaserande prostatacancer (M0) utan tidigare behandling. Ingen signifikant skillnad i överlevnad (RR=1,05 [KI=0,81 - 1,36]) sågs mellan

grupperna som behandlades med bicalutamid respektive kastration vid uppföljning efter i median 6,3 år med 56 % mortalitet. Likvärdighet för dessa två behandlingar kunde emellertid inte statistiskt bevisas.

I en kombinerad analys av två studier med 805 tidigare obehandlade patienter med metastaserande prostatacancer och en mortalitet på 43 %, visades att en behandling med bicalutamid 150 mg är mindre effektivt än kastration med avseende på överlevnadstid (RR=1,30 [KI 1,04 - 1,65]). Den uppskattade skillnaden är 42 dagar (6 veckor) då överlevnadstiden i medeltal är 2 år.

Bicalutamid är ett racemat där den antiandrogena effekten finns nästan uteslutande hos R-enantiomeren.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bicalutamid absorberas väl efter oral tillförsel. Födointag har inte visat någon kliniskt signifikant inverkan på biotillgängligheten för bicalutamid.

(S)-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med (R)-enantiomeren, som har en halveringstid i plasma på cirka en vecka.

Efter daglig administrering sker en tiofaldig ackumulation i plasma av R-enantiomeren på grund av den långa halveringstiden.

Då bicalutamid ges i en dos av 150 mg per dag uppnås en plasmakoncentration av cirka 22 mikrog/ml vid steady-state och R-enantiomeren svarar för 99% av total mängd cirkulerande bicalutamid.

Farmakokinetiken hos R-enantiomeren påverkas ej av ålder, nedsatt njurfunktion eller milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion sker en långsammare elimination av R-enantiomeren.

Bicalutamid binds i hög grad till proteiner (racematet: 96 %, (R)-enantiomeren >99 %) och metaboliseras i stor utsträckning (via oxidation och glukuronidering). Metaboliterna utsöndras i ungefär lika stor omfattning via njurar och galla.

I en klinisk studie var medelkoncentrationen av (R)-bicalutamid 4.9 mikrogram/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 mikrogram/kg. Detta är lägre än vad som krävs för att inducera förändringar i avkomma hos försöksdjur.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bicalutamid är en potent antiandrogen med en "mixed function" oxidas-enzyminducerande effekt hos försöksdjur. Förändringar i målorgan, inklusive tumörinduktion (Leydigceller, sköldkörtel, lever) hos djur är relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har inte konstaterats hos människa och inget av dessa fynd anses vara av betydelse för patienter som behandlas för prostatacancer. Atrofi av sädeskanalen är en känd effekt vid behandling med läkemedelsgruppen antiandrogener och detta har observerats hos alla djurslag som har studerats. Total tillbakagång av testikulär atrofi sågs 24 veckor efter avslutandet av en 12 månaders toxicitetsstudie med upprepade doseringar hos råttor, men en funktionell tillbakagång kunde visas i reproduktionsstudier 7 veckor efter utsättande av en 11-veckors doseringsperiod. En period av minskad fertilitet eller infertilitet kan förväntas hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
povidon K-29/32
krospovidon
natriumlaurilsulfat
magnesiumstearat

Filmdragering:

laktosmonohydrat
hypromellos
titandioxid (E 171)
makrogol 4000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PE/PVDC/Al i pappkartong.

Förpackningarna 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 och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44427

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-12-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-04-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-18