

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalustad, 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 50 mg bikalutamid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 60 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avancerad prostatacancer

Behandling av avancerad prostatacancer i kombination med terapi med LHRH-analoger (luteinizing hormone-releasing hormone) eller kirurgisk kastrering (dygnsdos 50 mg bikalutamid).

Lokalt avancerad prostatacancer

Bikalutamid (dygnsdos 150 mg) är indicerat antingen som monoterapi eller som adjuvant terapi till radikal prostatektomi eller strålbehandling hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer vid hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna män inklusive äldre patienter

Avancerad prostatacancer

En tablett (50 mg) en gång dagligen.

Behandling med bikalutamid ska påbörjas minst 3 dagar före behandling med en LHRH-analog påbörjas, eller samtidigt som kirurgisk kastrering.

Lokalt avancerad prostatacancer

Tre 50 mg tabletter (150 mg) en gång dagligen.

Bicalustad 150 mg ska tas kontinuerligt i minst 2 år eller tills sjukdomsprogression.

Barn och ungdomar

Bikalutamid är inte indicerat till barn och ungdomar.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns ingen erfarenhet från användning av bicalutamid till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion:

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Administreringsväg: oral. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans 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.

Bicalutamid är kontraindicerat för patienter med tidigare levertoxicitet i samband med intag av bicalutamid.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Påbörjande av behandling ska ske under direkt överinseende av en specialist och därefter ska patienter hållas under regelbunden uppsikt.

Bicalutamid metaboliseras i hög grad i levern. Forskningsresultat tyder på att elimination av bicalutamid kan vara långsammare hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och att detta kan leda till ökad ackumulation av bicalutamid. Bicalutamid bör därför användas med försiktighet till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion.

Allvarliga leverförändringar och leversvikt har i sällsynta fall observerats med bicalutamid och dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vid allvarliga förändringar ska bicalutamidbehandling avbrytas.

Periodiska leverfunktionsprover är motiverat för att upptäcka eventuella leverförändringar. De flesta förändringar förväntas inträffa inom de första 6 månaderna av bicalutamidbehandling.

En reduktion i glukostolerans har observerats hos män som får LHRH-agonister. Detta kan manifesteras som diabetes eller försämrad glykemisk kontroll hos individer som redan har diabetes. Uppföljning av glukos i blodet bör därför övervägas hos patienter som får bicalutamid i kombination med GnRH agonister.

Bicalutamid hämmar cytokrom P450 (CYP 3A4). Detta bör beaktas vid samtidig administrering av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Då erfarenhet saknas vid användning av bicalutamid till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), ska bicalutamid endast användas med försiktighet till dessa patienter.

Periodisk kontroll av hjärtfunktion är tillrådligt hos patienter med hjärtsjukdom.

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 förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för Torsade de pointes, innan behandling med Bicalustad påbörjas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

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

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

In vitro-studier har visat att bicalutamids (R)-enantiomer hämmar CYP 3A4 och har viss hämmande verkan på aktiviteten hos CYP 2C9, 2C19 och 2D6.

Även om kliniska studier, med antipyrin som markör av aktiviteten hos 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 iakttagas 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 iakttagas då bicalutamid administreras till patienter som tar läkemedel som hämmar oxidationsprocesser i levern, t.ex. cimetidin och ketokonazol. Detta kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av bicalutamid, vilket teoretiskt kan leda till fler biverkningar.

In vitro-studier har visat att bicalutamid kan tränga undan warfarin, ett antikoagulantia av kumarintyp, från sitt bindningsställe. Det är därför rekommenderat att protrombintiden följs noggrant om bicalutamid påbörjas hos patienter som redan erhåller antikoagulantia av kumarintyp.

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 IIIA 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 till kvinnor och får inte ges till gravida kvinnor eller ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av effekten på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Det bör däremot uppmärksammas att yrsel eller somnolens kan inträffa tillfälligtvis (se avsnitt 4.8). Drabbade patienter bör iaktta försiktighet.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($\leq 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Anemi
Mycket sällsynta: Trombocytopeni

Immunsystemet

Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioneurotiskt ödem och urtikaria.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Diabetes mellitus, minskad aptit
Mindre vanliga: Hyperglukemi, viktninskning

Psykiska störningar

Mycket vanliga: Nedsatt libido
Mindre vanliga: Depression

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel
Vanliga: Somnolens
Mindre vanliga: Insomnia

Hjärtat

Vanliga: Hjärtinfarkt (fall med dödlig utgång har rapporterats)⁶, hjärtsvikt⁶
Mycket sällsynta: Angina pectoris, retledningsdefekter inklusive förlängning av PR- och QT-intervall, arytmier och icke-specifika EKG-förändringar

Blodkär

Mycket vanliga: Värmevallningar

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Interstitial lungsjukdom⁴ (fall med dödlig utgång har rapporterats)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Buksmärta, förstoppning, illamående
Vanliga: Diarré, dyspepsi, gasbesvär
Mindre vanliga: Muntorrhet
Sällsynta: Kräkningar

Lever och gallvägar:

Vanliga: Leverförändringar (förhöjda nivåer av transaminaser, bilirubinemi, leverförstoring, kolestas och gulsot)¹, levertoxicitet
Sällsynta: Svårt nedsatt leverfunktion, leversvikt^{2,5} (fall med dödlig utgång har rapporterats)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hudutslag, torr hud, klåda, makulopapulärt utslag, svettningar, hirsutism/återväxt av hår, alopeci
Sällsynta: Ljuskänslighetsreaktion

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: Hematuri

Vanliga: Nokturi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Erektionsproblem, impotens, ömmande bröst³, gynekomasti³

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Asteni, ödem (ansikte, extremiteter, bål)

Vanliga: Allmän smärta, bäckensmärta, frossbrytningar, bröstsmärta

Mindre vanliga: Huvudvärk, ryggsmärta, nacksmärta

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Ingen känd frekvens: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)

¹ Leverförändringar är sällan allvarliga och var oftast övergående och försvann eller förbättrades med fortsatt behandling eller efter behandlingens avbrytande (se avsnitt 4.4).

² Leversvikt har inträffat i mycket sällsynta fall hos patienter behandlade med bicalutamid, men inget orsakssamband har kunnat fastställas med säkerhet. Periodiska leverfunktionsprover bör övervägas (se även avsnitt 4.4).

³ Kan minska vid samtidig kastrering.

⁴ Listad 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.

⁵ 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 i gruppen som fick öppen behandling med bicalutamid i EPC-studierna med 150 mg.

⁶ Har observerats i en farmakoepidemiologisk studie av LHRH-agonister och anti-androgener som används vid behandling av prostatacancer. Risken tycktes öka när bicalutamid 50 mg användes i kombination med LHRH-agonister, men ingen ökad risk iaktogs när bicalutamid 150 mg användes som monoterapi för behandling av prostatacancer.

Dessutom har hjärtsvikt rapporterats i kliniska prövningar (som en möjlig biverkan enligt utredande läkare, med en frekvens på >1 %) under behandling med bicalutamid i kombination med en LHRH-analog. Det finns inga bevis för ett orsakssamband med läkemedelsbehandling.

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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering hos människa.

Eftersom bicalutamid tillhör gruppen med anilidföreningar föreligger en teoretisk risk för att methemoglobinemi utvecklas. Methemoglobinemi har observerats hos djur efter överdosering. Därmed kan en patient med akut förgiftning vara cyanotisk. Det finns ingen särskild antidot; behandling bör vara symtomatisk.

Dialys hjälper sannolikt inte, eftersom bicalutamid har en hög proteinbindningsgrad och inte återfinns oförändrat i urin. Allmänt understödjande vård, inklusive frekvent kontroll av vitala tecken, är indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hormonantagonister och besläktade medel, antiandrogener
ATC-kod: L 02 BB03

Bikalutamid är en icke-steroid antiandrogen, specifik för androgenreceptorerna, och utan någon annan endokrin aktivitet.

Det framkallar regression av prostatacancer genom att blockera aktiviteten från androgener på receptornivå. Kliniskt sett kan utsättande av bicalutamid orsaka utsättningssyndrom hos vissa patienter.

Bikalutamid är ett racemat med sin antiandrogena effekt nästan uteslutande kopplad till (R)-enantiomern.

Bikalutamid 150 undersöktes som behandling till 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 3 placebokontrollerade dubbelblinda studier på 8113 patienter, där bicalutamid gavs som omedelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller radioterapi (främst extern strålbehandling). Vid uppföljning efter i median 7,4 år hade 27,4 % respektive 30,7 % av alla bicalutamid- och placebobehandlade patienter upplevt objektiv sjukdomsprogression.

En minskning i risken för objektiv sjukdomsprogression sågs hos de flesta patientgrupperna men var tydligast hos de vid störst risk för sjukdomsprogression. Kliniker kan därför besluta att den optimala behandlingsstrategin för en patient vid låg risk för sjukdomsprogression, särskilt vid adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan vara att avvakta med hormonbehandling till dess att tecken på sjukdomsprogression förekommer.

Ingen skillnad i total överlevnad sågs vid uppföljning efter i median 7,4 år median med 22,9 % dödlighet (RR= 0,99; 95 % KI 0,91 till 1,09). Vissa trender var dock uppenbara vid explorativ analys av subgrupper.

Data över progressionsfri överlevnad och total överlevnad för patienter med lokalt avancerad sjukdom sammanfattas i följande tabeller:

Tabell 1: Progressionsfri överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Population som analyserades	Händelser (%) hos bicalutamidpatienter	Händelser (%) hos placebopatienter	Relativ risk (95 % KI)
Expektans	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49–0,73)
Radioterapi	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40–0,78)
Radikal prostatektomi	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61–0,91)

Tabell 2: Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Population som analyserades	Händelser (%) hos bicalutamidpatienter	Händelser (%) hos placebopatienter	Relativ risk (95 % KI)
Expektans	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66–1,01)
Radioterapi	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44–0,95)
Radikal prostatektomi	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85–1,39)

För patienter med lokaliserad sjukdom som får bicalutamid som monoterapi sågs ingen signifikant skillnad i progressiv överlevnad. Hos dessa patienter sågs också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatienter (RR=1,16; 95 % KI 0,99 till 1,37). Mot bakgrund av detta anses inte risk/nytta-profilen för bicalutamid vara fördelaktig för denna patientgrupp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bicalutamid absorberas väl av efter oral administration. Det finns inga belägg för att mat har någon kliniskt relevant effekt på biotillgänglighet.

(S)-enantiomern elimineras snabbt jämfört med (R)-enantiomern. Den senares halveringstid i plasma är ungefär 1 vecka.

Långtidsadministrering av bicalutamid ger en 10-faldig ökning av högsta koncentration av (R)-enantiomern i plasma jämfört med nivåer som uppmätts efter en enkeldos om 50 mg bicalutamid.

Ett doseringsschema med 50 mg bicalutamid dagligen leder till steady state-koncentrationer av (R)-enantiomern på 9 µg/ml och som ett resultat av dess långa halveringstid uppnås steady state efter ungefär 1 månads behandling.

Farmakokinetiken hos (R)-enantiomern påverkas inte av ålder, nedsatt njurfunktion eller lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns belägg för att (R)-enantiomern elimineras långsammare från plasma hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Bicalutamid är i hög grad proteinbundet (racemat till 96 %, (R)-enantiomer >99 %) och metaboliseras i stor utsträckning (genom oxidation och glukuronidering). Dess metaboliter elimineras via njurar och galla till ungefär lika stor del.

I en klinisk studie var medelkoncentrationen av (R)-enantiomern i sädesvätska hos män som fick bicalutamid (150 mg/dag) 4,9 µg/ml. Mängden bicalutamid som möjligen skulle kunna överföras till en kvinnlig partner under samlag är låg (ungefär 0,3 µg/kg). Detta är lägre än tröskelvärdet som kan orsaka förändringar i avkomma till försöksdjur.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bicalutamid är en androgenreceptorantagonist hos försöksdjur och människa. Huvudsaklig sekundär farmakologisk verkan är induktion av CYP450-beroende "mixed function"-oxidaser i levern. Enzyminduktion har inte observerats hos människa. Förändringar i målorgan hos djur är tydligt kopplade till primär och sekundär farmakologisk verkan hos bicalutamid. Dessa omfattar tillbakabildning av androgenberoende vävnad; follikulärt sköldkörteladenom, lever- och Leydigcellhyperplasier och neoplasier eller cancer; rubbad sexuell differentiering hos handjur; reversibel försämring av fertiliteten hos handjur. Genotoxicitetsstudier visade inte på någon mutagen potential hos bicalutamid. Samtliga biverkningar som observerats i djurstudier anses inte vara relevanta för behandling av patienter med avancerad prostatacancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Povidon K30

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Titaniumdioxid (E171),
Hypromellos,
Makrogol 400.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 eller 100 tabletter i blister (PVC/aluminium)

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

26222

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-11-07

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-06-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-11