

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamid Sandoz 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg bicalutamid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 190,63 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, rund, filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna män inklusive äldre: En tablett (150 mg) en gång dagligen tillsammans med eller utan mat. Bicalutamid 150 mg tabletter bör användas kontinuerligt i minst 2 år eller tills sjukdomen fortskrider.

Patienter med nedsatt njurfunktion: dosjustering är ej nödvändig vid nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion: dosjustering är ej nödvändig vid mild nedsatt leverfunktion. Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Bicalutamid är kontraindicerat hos barn (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot bicalutamid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

Bicalutamid är kontraindicerat hos kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen ska inledas under övervakning av specialist.

Bikalutamid metaboliseras i hög grad i levern. Data antyder att dess eliminering kan ske långsammare hos individer med svårt nedsatt leverfunktion, vilket skulle kunna leda till ökad ackumulering av bikalutamid. Därför bör bikalutamid användas med försiktighet hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion.

Periodiska leverfunktionstester ska övervägas på grund av risken för leverförändringar. Majoriteten av förändringarna förväntas inträffa inom de första 6 månaderna av behandlingen.

I sällsynta fall har svåra leverförändringar och leversvikt observerats med bikalutamid och fall med dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8). Bikalutamid måste sättas ut om förändringarna är svåra.

Om patienten uppvisar sjukdomsprogression med objektiva mått och PSA-värdet är förhöjt, bör man överväga att avsluta behandlingen med bikalutamid.

Bikalutamid har visats hämma 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).

I sällsynta fall har ljuskänslighetsreaktioner rapporterats för patienter som tar bikalutamid. Patienter ska uppmanas att undvika direkt exponering för starkt eller mycket solljus eller UV-ljus under behandlingen med bikalutamid och användning av solkräm kan övervägas. I fall där ljuskänslighetsreaktionen är mer långvarig och/eller svår ska lämplig symtomatisk behandling sättas in.

Androgen deprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet

Hos patienter med anamnes på eller riskfaktorer för QT-förlängning och hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5) bör läkare bedöma risk-nyttaprofilen inklusive risken för torsade de pointes innan bikalutamid sätts in.

Antiandrogen behandling kan orsaka morfologiska förändringar i spermier. Även om effekten av bikalutamid på spermiers morfologi inte har utvärderats och inga sådana förändringar har rapporterats hos patienter som fått bikalutamid bör patienter och/eller deras partner använda en adekvat preventivmetod under och 130 dagar efter behandling med bikalutamid.

Potentiering av effekter av kumarinantikoagulanter har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med bikalutamid, vilket kan leda till ökad PT (protrombintid) och INR (International Normalised Ratio). Vissa fall har associerats med blödningsrisk. Noggrann övervakning av PT/INR rekommenderas därför och en justering av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har visat att R-bikalutamid är en hämmare av CYP 3A4 och har mindre hämmande effekter på CYP 2C9-, 2C19- och 2D6-aktivitet.

Även om kliniska studier med antipyrin som markör för cytokrom P450 (CYP)-aktivitet inte påvisade någon läkemedelsinteraktion med bikalutamid, ökade genomsnittlig midazolamexponering (AUC) med upp till 80 procent efter samtidig administrering av bikalutamid i 28 dagar. För läkemedel med smalt terapeutiskt index skulle en sådan ökning kunna ha relevans. Samtidig användning av terfenadin, astemizol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), och försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av bikalutamid och substanser som ciklosporin och kalciumblockerare. Dosminskning kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns bevis på ökade eller skadliga biverkningar. För

ciklosporin är rekommendationen att plasmakoncentrationer och patientens kliniska tillstånd kontrolleras noga efter insättning eller utsättning av bikalutamid.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av bikalutamid tillsammans med andra läkemedel som kan hämma läkemedelsoxidering, t.ex. cimetidin och ketokonazol. I teorin skulle detta kunna ge ökade plasmakoncentrationer av bikalutamid, vilket teoretiskt sett skulle kunna leda till ökade biverkningar.

Det har kommit rapporter om ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulanter när dessa administreras samtidigt med bikalutamid. Därför rekommenderas noggrann kontroll av protrombintiden hos patienter som står på kumarinantikoagulanter och justering av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Eftersom androgen deprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet bör samtidig användning av bikalutamid och läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet eller läkemedel som kan leda till torsade de pointes, som antiarytmika av klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika etc. utvärderas noggrant (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bikalutamid är kontraindicerat för kvinnor och får inte ges till gravida kvinnor.

Amning

Bikalutamid är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Reversibel nedsatt fertilitet hos hanar har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period med subfertilitet eller infertilitet bör förutsättas hos män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att bikalutamid skulle påverka patientens körförmåga eller förmåga att använda maskiner. Men det är skäl att notera att yrsel eller somnolens kan inträffa ibland. Alla patienter som påverkas bör iakttä försiktighet.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningar 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. Frekvens av biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, angioödem, nässelutslag
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Nedsatt libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, dåsighet
Hjärtat	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Vanlig	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ¹ (fall med dödlig

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
mediastinum		utgång har rapporterats)
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, gasbesvär, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Levertoxicitet, gulsot, förhöjda levertransaminasvärden ²
	Sällsynta	Leversvikt ³ (fall med dödlig utgång har rapporterats)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag
	Vanliga	Håravfall, hirsutism/återväxt av hår, torr hud ⁴ , klåda
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömma bröst ⁵
	Vanliga	Erektile dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Bröstmärta, svullnader
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

¹ 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.

² Leverförändringar är i sällsynta fall svåra och var ofta övergående, försvann eller förbättrades vid kontinuerlig behandling eller efter utsättning.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ De flesta patienter som använder bicalutamid 150 mg som monoterapi upplever gynekomasti och/eller ömma bröst. Enligt studieresultat kunde dessa symtom vara svåra hos t.o.m. 5 procent av patienterna. Gynekomastin avklingar eventuellt inte spontant efter avslutad behandling, särskilt inte om behandlingen pågått länge.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering hos människa. 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. Allmänt stödjande terapi, inklusive frekvent kontroll av vitala funktioner är indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener, ATC-kod L02BB03.

Verkningsmekanism

Bikalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan annan endokrin aktivitet. Det binder till androgen-receptorerna utan att aktivera genuttrycket och hämmar således androgen stimulus. Regression av prostatatumörer är resultatet av denna hämning. Kliniskt sett kan utsättning av bikalutamid ge antiandrogen utsättningssyndrom hos vissa patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Bikalutamid 150 mg undersöktes som behandling av patienter med lokal (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avancerad (T3-T4, alla N, M0; T1-T2, N+, M0) icke-metastaserad prostatacancer. En kombination av tre placebokontrollerade, dubbelblinda läkemedelsprövningar med 8 113 patienter analyserades. Bikalutamid gavs i en dos på 150 mg som omedelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling (främst extern strålbehandling). Vid en uppföljning av patienterna under en mediantid på 7,4 år, hade 27,4 procent av alla de patienter som fått bikalutamid och 30,7 procent av alla de patienter som hade fått placebo upplevt objektivt mätbar progression av sjukdomen.

Risken för objektivt mätbar sjukdomsprogression sjönk i de flesta patientkategorierna, och effekten var mest uppenbar bland dem som hade den största risken för sjukdomsprogression. Därför kan kliniker avgöra att den optimala strategin för behandling av patienter med låg risk för sjukdomsprogression, särskilt då det gäller att avgöra behovet av adjuvant behandling efter prostatektomi, är att avvakta med hormonell behandling tills tecken på sjukdomsprogression uppträder.

Efter en medianuppföljningstid på 7,4 år konstaterades ingen skillnad mellan grupperna när det gäller totalöverlevnad; dödligheten var 22,9 procent (riskkvoten [HR] = 0,99; 95 procent konfidensintervall [CI] 0,91–1,09). Man såg ändå vissa uppenbara tendenser då explorativa undergruppsanalyser utfördes.

Följande tabeller sammanfattar data som gäller den progressionsfria överlevanden och den totala överlevnaden för patienter med lokalt avancerad prostatacancer:

Tabell 2 Fördelning av patienter med lokalt avancerad sjukdom med sjukdomsprogression över tid enligt behandlingsundergrupp

Analys-population	Behandlings-arm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Exspektansgrupp (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strålbehandlig (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikal prostatektomi (n=1 719)	Bikalutamid 150 mg	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 enligt behandlingsundergrupp

Analys-population	Behandlings-arm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Exspektansgrupp (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Strålbehandling (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikal prostatektomi (n=1 719)	Bikalutamid 150 mg	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 förekom ingen signifikant skillnad i total överlevnad hos patienter med lokaliserad sjukdom som fick bikalutamid som adjuvant behandling efter strålbehandling (HR = 0,98; 95 % CI 0,80–1,20) eller radikal prostatektomi (HR = 1,03; 95 % CI 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 placebopatienter (HR = 1,15; 95 % CI 1,00–1,32). Detta gör att risk-nyttaprofilen för bikalutamid inte anses vara fördelaktig för patienter med lokaliserad sjukdom.

I ett separat program blev effekten av bikalutamid 150 mg för behandling av patienter med lokalt avancerad icke-metastaserad prostatacancer, för vilka omedelbar kastration indikerades, demonstrerat i en kombinerad analys av två studier med 480 tidigare obehandlade patienter med icke-metastaserad (M0) prostatacancer. Vid 56 % mortalitet och en medianuppföljningstid på 6,3 år fanns det ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan bikalutamid och kastration (HR = 1,05 [CI 0,81–1,36]); dock kunde likvärdighet av de två behandlingarna inte konkluderas statistiskt.

Kombinerad analys av två kliniska studier med 805 obehandlade patienter med metastaserad (M1) prostatacancer med mortalitet på 43 % visade att behandling med bikalutamid 150 mg är mindre effektivt än kastration med avseende på överlevnadstid (HR = 1,30; CI 1,04–1,65). Den uppskattade skillnaden är 42 dagar (6 veckor) medan medianöverlevnadstiden är 2 år.

Bikalutamid är ett racemat där den antiandrogena effekten finns nästan uteslutet hos R-enantiomeren.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bikalutamid absorberas väl efter oral administrering. Det finns inga bevis för någon kliniskt relevant effekt av föda när det gäller biotillgängligheten.

Distribution

Bikalutamid är starkt bundet till protein (racemat 96 %, R-bikalutamid > 99 %) och genomgår en omfattande metabolism (via oxidation och glukuronidering). Dess metaboliter elimineras via njurarna och i gallan till ungefär lika stora delar.

Metabolism och eliminering

S-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med R-enantiomeren. Den senare har en halveringstid för plasmaeliminering på ca 1 vecka.

Vid daglig administrering av 150 mg bikalutamid sker en 10-faldig ackumulation i plasma av R-enantiomeren till följd av dess långa halveringstid.

Plasmakoncentrationer av R-enantiomeren vid steady state är ca 22 mikrog/ml vid daglig administrering av 150 mg doser bicalutamid. Vid steady state svarar R-enantiomeren, som är den mest aktiva enantiomeren, för 99 % av de totala cirkulerande enantiomererna.

I en klinisk läkemedelsprövning konstaterades att medelvärdet för halten av R-bicalutamid i sädesvätskan hos män som stod på 150 mg bicalutamid dagligen var 4,9 mikrog/ml. Mängden bicalutamid som således överförs till den kvinnliga partnern under samlag är låg och motsvarar cirka 0,3 mikrog/kg. Denna kvantitet understiger den kvantitet som fordras för inverkan på avkomman hos provdjur under laboratorieförhållanden.

Speciella populationer

Farmakokinetiken för R-enantiomeren påverkas inte av ålder, nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns bevis för att individer med svårt nedsatt leverfunktion eliminerar R-enantiomeren långsammare från plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bicalutamid är en potent antiandrogen och en "mixed function" oxidasenzyminducerare hos djur. Målorganförändringar, inklusive tumörinduktion (Leydigceller, sköldkörtel, lever) hos djur är relaterade till dessa aktiviteter. Enzyminduktion har inte observerats hos människa. Atrofi av sädeskanalerna är en förutsedd klasseffekt av antiandrogener och har observerats hos alla arter som undersökts. Testikelatrofi återställdes 4 månader efter avslutad dosering i en 6 månaders råttstudie (med doser på cirka 0,6 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg). Ingen återställning sågs vid 24 veckor efter avslutad dosering i en 12 månaders råttstudie (med doser på cirka 0,9 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg). Efter 12 månader av upprepad dosering hos hundar (med doser på cirka 3 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg) var incidensen av testikelatrofi densamma hos behandlade hundar och kontrollhundar efter en återhämningsperiod på 6 månader. I en fertilitetsstudie (med doser på cirka 0,6 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg) hade hanråttor en ökad tid till framgångsrik parning omedelbart efter 11 veckors dosering; återställning sågs efter 7 veckor utan dosering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat typ A
Povidon K30
Majsstärkelse
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aclar//Al-blistenförpackningar

Förpackningsstorlekar: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 eller 280 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26627

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-10-16

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-10-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-12-28