

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamid Sandoz, 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 57 mg laktos och 0,0154 mmol (0,3528 mg) natrium.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, rund, filmdragerad tablett, med en diameter på ca. 7 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kombinationsbehandling med Bicalutamid Sandoz 50 mg:

Behandling av avancerad prostatacancer i kombination med gonadotropinfrisättande hormon (LHRH)-analog behandling eller kirurgisk kastration.

Monoterapi med 3 tabletter Bicalutamid Sandoz 50 mg (150 mg bicalutamid):

Bicalutamid Sandoz i en dos på 150 mg är indicerad 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

Kombinationsbehandling med Bicalutamid Sandoz 50 mg:

Vuxna män inklusive äldre patienter: En tablett (50 mg) en gång dagligen tillsammans med eller utan mat. Behandlingen med bicalutamid bör påbörjas antingen 3 dagar innan eller samtidigt som behandling med en LHRH analog sätts in, eller samtidigt som kirurgisk kastration.

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering behövs till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Monoterapi med 3 tabletter Bicalutamid Sandoz 50 mg (150 mg bicalutamid):

Vuxna män inklusive äldre patienter: tre tabletter (150 mg) en gång dagligen med eller utan mat. Bicalutamid 150 mg bör användas kontinuerligt under åtminstone 2 års tid eller tills sjukdomen framskrider.

Nedsatt njurfunktion: ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Ökad ackumulering kan ske hos patienter med medelsvårt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

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

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

Samtidig användning av terfenadin, astemizol eller cisaprid och bikalutamid är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling ska sättas in under direkt kontroll av en specialist och därefter ska patienten kontrolleras regelbundet.

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

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

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

Bikalutamid har visat sig hämma cytokrom P450 (CYP 3A4) så försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering med läkemedel som metaboliseras huvudsakligen genom CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Antiandrogen behandling kan orsaka morfologiska förändringar av spermier. Effekten av bikalutamid på spermimorfologin har inte studerats och inga sådana förändringar har rapporterats hos patienter som har fått bikalutamid, men patienter och/eller deras partner ska använda adekvata preventivmetoder under och i 130 dagar efter bikalutamidbehandling.

Förstärkning av effekterna av kumarinantikoagulantia hos patienter som samtidigt behandlas med bikalutamid kan leda till en förlängning av protrombintiden (PT) och International Normalised Ratio (INR). Vissa av dessa fall har varit förknippade med ökad risk för blödning. Därför rekommenderas noggrann övervakning av PT/INR hos patienter som samtidigt behandlas med kumarinantikoagulantia och bikalutamid. Dosjustering av antikoagulationsläkemedlet ska övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

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 Bicalutamid Sandoz påbörjas.

Kombinationsbehandling med Bicalutamid Sandoz 50 mg:

Nedsatt glukostolerans har observerats hos män som står på behandling med LHRH-agonister. Detta kan ta sig uttryck i att diabetes utbryter eller i försämrad glukoskontroll hos diabetespatienter. Därför

bör blodsockermonitorering övervägas för patienter som behandlas med en kombination av bicalutamid och LHRH-agonister.

Monoterapi med 3 tabletter Bicalutamid Sandoz 50 mg (150 mg bicalutamid):

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

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga bevis för några farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner mellan bicalutamid och LHRH analoger.

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

Även om kliniska studier med antipyrin som markör för cytokrom P450 (CYP)-aktivitet inte visade några bevis för någon läkemedelsinteraktion med bicalutamid, ökade genomsnittlig midazolamexponering (AUC) med upp till 80% efter samtidig administrering av bicalutamid under 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 bicalutamid och substanser som ciklosporin och kalciumkanalblockerare. Dosminskning kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns bevis på ökade eller skadliga biverkningar. För ciklosporin är rekommendationen att plasmakoncentrationer och kliniskt tillstånd kontrolleras noga efter insättning eller utsättning av bicalutamid.

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

Det har förekommit sällsynta rapporter om ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulantia vid samtidig administrering med bicalutamid.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Bicalutamid Sandoz 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

Graviditet

Bicalutamid är kontraindicerat för kvinnor och får inte ges åt gravida kvinnor.

Amning

Bicalutamid är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

En reversibel nedsättning av manlig fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period av subfertilitet eller infertilitet ska förmodas 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. Man bör emellertid notera att yrsel eller somnolens kan inträffa ibland. Alla patienter som påverkas bör iaktta försiktighet.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningar enligt följande:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Bikalutamid 150 mg filmtdragerad tablett (monoterapi)	Bikalutamid 50 mg filmtdragerade tabletter (kombinationsbehandling)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga		Anemi
	Vanliga	Anemi	
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, angioödem och nässelutslag	Överkänslighet, angioödem och nässelutslag
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Nedsatt libido, depression	Nedsatt libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga		Yrsel
	Vanliga	Yrsel, somnolens	Somnolens
Hjärtat	Vanliga		Hjärtinfarkt (fall med dödlig utgång har rapporterats) ¹ , hjärtsvikt ¹
	Ingen känd frekvens	QT förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärll	Mycket vanliga		Värmevallningar
	Vanliga	Värmevallningar	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ² (fall med dödlig utgång har rapporterats)	Interstitiell lungsjukdom ² (fall med dödlig utgång har rapporterats)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga		Buksmärta, förstoppning, illamående
	Vanliga	Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, gasbesvär, illamående	Dyspepsi, gasbesvär
Lever och gallvägar	Vanliga	Levertoxicitet, gulsot, förhöjda transaminasvärden ³	Levertoxicitet, gulsot, förhöjda transaminasvärden ³
	Sällsynta	Leversvikt ⁴ (fall med dödlig utgång har rapporterats)	Leversvikt ⁴ (fall med dödlig utgång har rapporterats)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag	
	Vanliga	Hårfall, hirsutism/ återväxt av hår, torr hud ⁵ , klåda	Hårfall, hirsutism/ återväxt av hår, torr hud, klåda, utslag
	Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktion	Fotosensitivitetsreaktion

Organsystem	Frekvens	Bikalutamid 150 mg filmdragerad tablett (monoterapi)	Bikalutamid 50 mg filmdragerade tabletter (kombinationsbehandling)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga		Hematuri
	Vanliga	Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömma bröst ⁶	Gynekomasti och ömma bröst ⁴⁷
	Vanliga	Erektionsproblem	Erektionsproblem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni	Asteni, svullnader
	Vanliga	Bröstsmärta, svullnader	Bröstsmärta
Undersökningar	Vanliga	Viktökning	Viktökning

¹ Har observerats i en farmakoepidemiologisk studie av LHRH-agonister och anti-androgener som används vid behandling av prostatacancer. Risken tycktes öka när bikalutamid 50 mg användes i kombination med LHRH-agonister, men ingen ökad risk iaktogs när bikalutamid 150 mg användes som monoterapi för behandling av prostatacancer.

² 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.

³ Leverförändringar är i sällsynta fall allvarliga och var ofta övergående, försvann eller förbättrades vid kontinuerlig behandling eller efter utsättning (se avsnitt 4.4).

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 leversvikt hos patienter i gruppen som fick öppen behandling med bikalutamid i EPC-studierna med 150 mg.

⁵ På grund av de kodningskonventioner som användes i EPC-studierna, kodades biverkningar i form av "torr hud" under COSTART-terminen "hudutslag". Därför kan ingen separat frekvens fastställas för 150 mg-dosen av bikalutamid men man antar att frekvensen är densamma som för 50 mg-dosen.

⁶ De flesta patienter som får bikalutamid 150 mg som monoterapi upplever gynekomasti och/eller ömma bröst. I studier ansågs dessa symtom vara svåra hos upp till 5 % av patienterna. Gynekomastin avklingar eventuellt inte spontant efter avslutad behandling, särskilt inte om behandlingen pågått länge.

⁷ Kan minskas genom samtidig kastration.

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 bikalutamid i hög grad är bundet till protein och återfinns inte i oförändrad form i urin. Allmänt stödjande vård, inklusive frekvent kontroll av vitala tecken är indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihormoner och relaterade medel, antiandrogener, ATC-kod L02BB03

Verkningsmekanism

Bikalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan annan endokrin aktivitet. Det binds till androgenreceptorerna utan att aktivera genexpression 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.

Bikalutamid är ett racemat där dess antiandrogena aktivitet nästan uteslutande finns hos R-enantiomeren.

Klinisk effekt och säkerhet

Bikalutamid 150 mg undersöktes som en del av behandlingen 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). Då uppföljningen av patienterna hade pågått i en mediantid på 7,4 år, hade 27,4 % av alla de patienter som fått bikalutamid och 30,7 % 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 praktiserande läkare fatta beslutet 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 framkommer.

Efter en uppföljningstid på 7,4 år konstaterades ingen skillnad mellan grupperna vad gäller totalöverlevnad; dödligheten var 22,9 % (riskkvoten [HR] = 0,99; 95 % konfidensintervall [CI] 0,91–1,09). Emellertid sågs 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 1. Progressionsfri överlevnad bland patienter med lokalt avancerad prostatacancer enligt behandlingsvisa undergrupper

Population som analyserades	Händelser (%) inom gruppen patienter på bikalutamid	Händelser (%) inom gruppen patienter på placebo	Riskkvot (95 % CI)
Observation	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49–0,73)
Strålbehandling	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. Totalöverlevnad bland patienter med lokalt avancerad prostatacancer enligt behandlingsvisa undergrupper

Population som analyserades	Dödsfall (%) inom gruppen patienter på bikalutamid	Dödsfall (%) inom gruppen patienter på placebo	Riskkvot (95 % CI)
Observation	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66–1,01)
Strålbehandling	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 lokal prostatacancer som stod enbart på bicalutamid förelåg det ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Bland dessa patienter sågs också en tendens i riktning mot kortare överlevnad jämfört med patienter som stod på placebo (riskkvot = 1,16; 95 % CI 0,99–1,37). Mot denna bakgrund anses inte nytto-riskprofilen av bicalutamid vara gynnsam i denna patientpopulation.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Bicalutamid absorberas väl efter oral administrering. Det finns inga bevis för någon kliniskt relevant effekt av föda vad gäller biotillgängligheten.

Distribution

S-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med R-enantiomeren. Den senare har en plasma-elimineringshalveringstid på ca 1 vecka.

Vid daglig administrering av bicalutamid ackumuleras R-enantiomeren ca 10 gånger i plasma som en följd av dess långa halveringstid.

Steady state-plasmakoncentrationer av R-enantiomeren är ca 9 µg/ml vid daglig administrering av 50 mg doser bicalutamid. Vid steady state svarar R-enantiomeren, som är den mest aktiva enantiomeren, för 99% av de totala cirkulerande enantiomererna.

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

Metabolism och eliminering

Bicalutamid är starkt bundet till protein (racemat 96%, R-bicalutamid 99,6%) och genomgår en omfattande metabolism (via oxidation och glukuronidering): Dess metaboliter elimineras via njurarna och i gallan till ungefär lika stora delar. Efter utsöndring i gallan äger hydrolys av glukuroniderna rum. Oförändrad bicalutamid återfinns sällan i urinen.

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 mikrogram/ml. Mängden bicalutamid som således överförs till den kvinnliga partnern under samlag är låg och motsvarar cirka 0,3 mikrogram/kg. Denna kvantitet understiger den kvantitet som fordras för påverkan på avkomman hos provdjur under laboratorieförhållanden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bicalutamid är en potent antiandrogen och en "mixed function"-oxidasenzyminducerare hos djur. Målorganförändringar, inklusive tumörinduktion, hos djur är relaterade till dessa aktiviteter. Relevansen för människa är inte känd. Enzyminduktion har inte observerats hos människa.

Atrofi av sädeskanalerna i testiklarna är en förutsägbar klasseffekt av antiandrogener som har observerats hos alla studerade arter. Fyra månader efter en sex månader lång studie på råttor vid en exponering för bicalutamid som är relevant för människa hade testikelatrofin gått tillbaka, men inte efter tre månader efter en tolv månader lång studie. Sex månader efter en tolv månader lång studie på hundar, med en 3 till 7 gånger högre exponering än hos människa, gick testikelatrofin tillbaka. Efter 11 veckors relevant exponering tog det längre tid för hanrättor att uppnå framgångsrik parning. Återhämtning visades efter 7 veckor utan exponering för bicalutamid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykollat typ A
Povidon K 30 (E1201)
Majsstärkelse
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering:
Metylcellulosa
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aclar/Al blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter
PVC/Aclar/Al endosblister: 50, 100 filmdragerade tabletter.

Blisterkartorna är förpackade i kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23308

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-04-13/2011-10-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-09-11