

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamide Accord 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg bicalutamid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 161,412 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är cirka 10,0 mm i diameter, präglade med "IO1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Bicalutamide Accord är avsett antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1).

Bicalutamide Accord är också avsett för behandling av patienter med lokalt avancerad, icke-metastaserande prostatacancer för vilka kirurgisk kastrering eller annan medicinsk intervention inte anses lämplig eller acceptabel.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna män inklusive äldre: Dosen är en tablett à 150 mg som tas oralt en gång per dag.

Bicalutamide Accord ska tas kontinuerligt under minst 2 år eller till sjukdomsprogression.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas erfarenhet av användning av bicalutamid hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

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

Pediatrisk population

Bicalutamide Accord är kontraindicerat för användning till barn (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling ska sättas in under direkt övervakning av en specialist.

Bikalutamid metaboliseras i stor utsträckning i levern. Data tyder på att elimineringen kan vara långsammare hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och detta kan leda till ökad ackumulering av bikalutamid. Bikalutamid ska således användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Regelbundna leverfunktionstester bör övervägas på grund av risken för leverförändringar. De flesta förändringar förväntas uppkomma inom de första 6 månaderna med bikalutamidbehandling.

Svåra leverförändringar och leversvikt har i sällsynta fall observerats med bikalutamid och dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Behandlingen med bikalutamid ska avbrytas om förändringarna är allvarliga.

Hos patienter som har en objektiv sjukdomsprogression tillsammans med förhöjt PSA ska utsättning av bikalutamidbehandling övervägas.

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

I sällsynta fall har fotosensitivitetsreaktioner rapporterats för patienter som tar bikalutamid. Patienter ska rådas att undvika direkt exponering för starkt solljus eller UV-ljus under behandling med bikalutamid och användning av solskyddsmedel kan övervägas. Om fotosensitivitetsreaktionen är mer ihållande och/eller svår ska lämplig symtomatisk behandling sättas in.

Androgen deprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet. Hos patienter med risk för QT-förlängning i anamnesen och hos patienter som får samtidiga läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5) ska läkare bedöma nytta-riskförhållandet inklusive risken för torsade de pointes innan behandling med bikalutamid sätts in.

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

Potentiering av effekterna av kumarinantikoagulantia hos patienter som samtidigt får bikalutamid kan leda till en ökning av PT (protrombintid) och INR (International Normalised Ratio). Vissa av dessa

fall har associerats med en ökad blödningsrisk respektive uppkomst av akut blödning. PT/INR bör således övervakas noggrant hos patienter som samtidigt får kumarinantikoagulantia och bicalutamid. En dosjustering av antikoagulanten bör övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjälpämnen

Bicalutamide Accord innehåller laktos. 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, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har visat att R-bicalutamid är en hämmare av CYP 3A4, med mindre hämmande effekter på aktiviteten hos CYP 2C9, 2C19 och 2D6. Även om kliniska studier som använt antipyryn som en markör för aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP) inte visade några tecken på potential för läkemedelsinteraktion med bicalutamid ökade genomsnittlig midazolamexponering (AUC) med upp till 80 % efter samtidig administrering av bicalutamid i 28 dagar. En sådan ökning kan ha betydelse för läkemedel med ett smalt terapeutiskt index. Samtidig användning av terfenadin, astemizol och cisaprid är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av bicalutamid och preparat som ciklosporin och kalciumkanalblockerare. Dosminskning kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns tecken på ökad eller motsatt läkemedelseffekt. Vid behandling med ciklosporin bör plasmakoncentrationer och kliniskt tillstånd kontrolleras noggrant efter att behandling med bicalutamid har satts in eller avslutats.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av bicalutamid och andra läkemedel som kan hämma läkemedelsoxidation, t.ex. cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt skulle detta kunna leda till ökade plasmakoncentrationer av bicalutamid vilket skulle kunna leda till fler biverkningar.

In vitro-studier har visat att bicalutamid kan tränga undan warfarin, en antikoagulant av kumarintyp, från dess proteinbindningsställen. Det finns rapporter om en ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulantia vid samtidig administrering med bicalutamid.

Eftersom androgen deprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet bör en noggrann utvärdering göras vid samtidig användning av Bicalutamide Accord med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller 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 osv. (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Bicalutamid är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Reversibel nedsättning av manlig fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period av subfertilitet eller infertilitet ska förutsättas hos män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bikalutamid påverkar sannolikt inte patienternas förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Det bör dock noteras att somnolens kan uppkomma ibland. Drabbade patienter bör iaktta 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	Händelse
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Nedsatt aptit
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Nedsatt libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, somnolens
Hjärtat	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärll	Vanliga	Värmevallning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ^e (dödsfall har rapporterats)
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, gasbildning, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminasemi ^a
	Sällsynta	Leversvikt ^d (dödsfall har rapporterats)
	Mycket vanliga	Utslag
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeaci, hirsutism/återväxt av hår, torr hud ^c , klåda
	Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti, ömhet i bröstet ^b
	Vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Viktökning

a. Leverförändringar är i sällsynta fall allvarliga och var ofta övergående, försvann eller förbättrades med fortsatt behandling eller efter utsättning av behandling.

b. Majoriteten av patienterna som tar bikalutamid 150 mg som monoterapi upplever gynekomasti och/eller ömhet i bröstet. I studier ansågs dessa symtom vara svåra hos upp till 5 % av patienterna. Gynekomasti kanske inte avklingar spontant efter avslutad behandling, i synnerhet efter långvarig behandling.

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 bikalutamid men man antar att frekvensen är densamma som för 50 mg-dosen.

d. Listad som en läkemedelsbiverkning efter granskning av data efter godkännande 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.

e. Listad som en läkemedelsbiverkning efter granskning av data efter godkännande 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 via:

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. Allmän stödjande behandling inklusive täta kontroller av vitala tecken är indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihormoner och relaterade medel, antiandrogener.

ATC-kod: L02B B03

Verkningsmekanism

Bicalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan andra endokrina effekter. Det binder till androgenreceptorer av vild- eller normaltyp utan att aktivera genuttryck och hämmar således androgen stimulering. Denna hämning leder till regression av prostatatumörer. Kliniskt kan avbrott av behandlingen med bicalutamid leda till "antiandrogen utsättningssyndrom" hos vissa patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Bicalutamid 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 strålbehandling). Vid uppföljning efter en mediantid på 9,7 år observerades objektiv sjukdomsprogression hos 36,6 % respektive 38,17 % av alla bicalutamid- och placebobehandlade patienter.

En minskning av risken för objektiv sjukdomsprogression observerades hos de flesta patientgrupper, men den var tydligast hos de med störst risk för sjukdomsprogression. Läkare kan därför besluta att den optimala medicinska behandlingen för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, framför allt vid adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan vara att avvakta med hormonell behandling till dess att tecken på sjukdomsprogression uppstår.

Ingen generell skillnad i överlevnad sågs vid uppföljning efter en mediantid på 9,7 år med 31,4 % mortalitet (RR=1,01; 95 % KI 0,94 till 1,09). Vid analys av olika behandlingsgrupper var dock vissa överlevnadstrender tydliga.

Data för progressionsfri överlevnad och total överlevnad över tid baserat på Kaplan-Meier-estimat för patienter med lokalt avancerad sjukdom finns 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
Klinisk övervakning (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strålbehandling (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 per behandlingsgrupp

Analys-population	Behandling Arm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Klinisk övervakning (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=1719)	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 fick bicalutamid som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Ingen signifikant skillnad i total överlevnad observerades hos patienter med lokaliserad sjukdom som fick bicalutamid som adjuvant behandling, efter strålbehandling (HR=0,98; 95 % KI 0,80 till 1,20) eller radikal prostatektomi (HR=1,03; 95 % KI 0,85 till 1,25). Hos patienter med lokaliserad sjukdom som annars skulle ha blivit behandlade med klinisk övervakning observerades också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatienter (RR=1,15; 95 % KI 1,00 till 1,32). Detta gör att risk-nyttaprofilen för bicalutamid inte anses vara fördelaktig för patienter med lokaliserad sjukdom.

I ett separat program påvisades effekten av bicalutamid för behandlingen av patienter med lokalt avancerad icke-metastaserande prostatacancer för vilka omedelbar kastrering var indicerad i en kombinerad analys av 2 studier med 480 tidigare obehandlade patienter med icke-metastaserande (M0) prostatacancer. Vid en mortalitet på 56 % och en median uppföljning på 6,3 år sågs ingen signifikant skillnad mellan Bicalutamide Accord och kastrering vid överlevnad (riskkvot = 1,05 [KI 0,81 till 1,36]); men ekvivalens mellan de två behandlingarna kunde inte konkluderas statistiskt.

I en kombinerad analys av 2 studier med 805 tidigare obehandlade patienter med metastaserande (M1) sjukdom med 43 % mortalitet påvisades bicalutamid vara mindre effektivt än kastrering i överlevnadstid (riskkvot = 1,30 [KI 1,04 till 1,65]), med en numerisk skillnad i uppskattad tid till dödsfall på 42 dagar (6 veckor) under en median överlevnadstid på 2 år.

Bikalutamid är ett racemat och dess antiandrogena effekt är nästan uteslutande kopplad till (R)-enantiomeren.

Pediatrisk population

Inga studier har utförts på pediatriska patienter (se avsnitt 4.3 och 4.6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bikalutamid absorberas väl efter oral administrering. Det finns inga belägg för att föda har någon kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten.

Distribution

Bikalutamid är i hög grad bundet till protein (racemat 96 %, (R)-enantiomer >99 %) och metaboliseras i hög grad (oxidation och glukuronidering). Dess metaboliter elimineras via njurarna och gallan i ungefär lika delar.

Vid daglig administrering av bikalutamid ackumuleras (R)-enantiomeren cirka 10-faldigt i plasma som en följd av dess långa halverings-tid.

Steady-state plasmakoncentrationer av (R)-enantiomeren, på cirka 22 mikrogram/ml observeras under daglig administrering av bikalutamid 150 mg. Vid steady-state står den i huvudsak aktiva (R)-enantiomeren för 99 % av de totala cirkulerande enantiomererna.

Metabolism

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

Eliminering

I en klinisk studie var den genomsnittliga koncentrationen av R-bikalutamid i sädesvätska hos män som fick bikalutamid 4,9 mikrogram/ml. Den mängd bikalutamid som eventuellt överförs till en kvinnlig partner under samlag är låg och motsvarar cirka 0,3 mg mikrogram/kg. Detta är under vad som krävs för att framkalla förändringar hos avkomor till laboratoriedjur.

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

Särskilda populationer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bikalutamid är en potent antiandrogen med en "mixed function"-oxidasenzyminducerande effekt hos djur. Förändringar i målorgan, inklusive tumörinduktion (Leydig-celler, sköldkörtel, lever) hos djur, är relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har inte observerats hos människa. Atrofi av sädeskanaler är en förutsägbar klasseffekt av antiandrogener och har observerats hos alla undersökta arter. Reversering av testikelatrofi uppkom 4 månader efter avslutad dosering i en studie på 6 månader på råttor (vid doser på cirka 0,6 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade dosen på 150 mg). Ingen återhämtning observerades 24 veckor efter avslutad dosering i en studie på 12 månader på råttor (vid doser på cirka 0,9 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade dosen på 150 mg). Efter 12 månader med upprepad dosering till hundar (vid doser på cirka 3 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade humana dosen på 150 mg) var incidensen av testikelatrofi densamma i doserade och

kontrollerade hundar efter en återhämtningsperiod på 6 månader. I en fertilitetsstudie (vid doser cirka 6 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade humana dosen på 150 g), hade hanråttor en ökad tid till lyckad parning omedelbart efter 11 veckors dosering; reversering observerades efter 7 veckor utan dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (majs)

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 5 mPas (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter är tillgängliga i PVC-PVdC/aluminiumblister. Förpackningsstorlekar med 7, 28, 30, 60, 90 eller 100 tabletter.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58145

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-04-24 / 2025-01-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-19