

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamide Teva 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 33,25 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med 93 på ena sidan och 220 på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av avancerad prostatacancer i kombination med LHRH-analog eller kirurgisk kastrering.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna män inklusive äldre: en tablett (50 mg) en gång dagligen.

Behandlingen ska påbörjas vid samma tidpunkt som behandling med en LHRH-analog eller den kirurgiska kastreringen.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Bicalutamid är kontraindicerat för användning hos barn (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Initiering av behandling skall ske under direkt överinseende av en specialist.

Bicalutamid 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 bicalutamid. Bicalutamid skall därför användas med försiktighet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Regelbunden kontroll av leverfunktionen bör övervägas på grund av risken för leverförändringar. De flesta förändringar förväntas inträffa inom de första 6 månadernas bicalutamidbehandling.

Svåra leverförändringar och leversvikt har observerats i sällsynta fall med bicalutamid och dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8). Bicalutamidbehandlingen bör avbrytas om förändringarna är allvarliga.

Minskad glukostolerans har observerats hos män som får LHRH-agonister. Detta kan yttra sig som diabetes eller förlorad glykemisk kontroll hos dem som redan har diabetes. Man bör därför överväga kontroll av blodglukos hos patienter som får bicalutamid i kombination med LHRH-agonister.

Bicalutamid har visat sig hämma cytokrom P450 (CYP 3A4), därför skall försiktighet iaktas när det administreras tillsammans med läkemedel som främst 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 Bicalutamide Teva påbörjas.

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

Potentiering av effekter av kumarinantikoagulant har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med bicalutamid, vilket kan leda till ökad PT (protrombintid) och INR (International Normalised Ratio). Vissa fall har associerats med blödningsrisk. Noggrann övervakning av PT/INR rekommenderas och en justering av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

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

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

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

Kliniska studier med antipyren som en markör för cytokrom P₄₅₀ (CYP) har inte visat någon läkemedelsinteraktionspotential för bikalutamid, men den genomsnittliga exponeringen (AUC) för midazolam ökade med nästan 80 % efter samtidig administrering med bikalutamid i 28 dagar. Ökningen kan vara signifikant för läkemedel med ett smalt terapeutiskt index. Därför är samtidigt intag av terfenadin, astemizol och cisaprid kontraindicerat (se avsnitt 4.3) och försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av bikalutamid med substanser som ciklosporin och kalciumantagonister. Dosminskning kan krävas för dessa läkemedel, speciellt om det finns tecken på förstärkt effekt eller biverkning. När det gäller ciklosporin rekommenderas att plasmakoncentrationer och kliniskt tillstånd noggrant kontrolleras efter påbörjande eller avbrytande av bikalutamidbehandling.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av bikalutamid tillsammans med läkemedel som kan hämma oxidation av läkemedel, t ex cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt kan detta leda till förhöjda plasmakoncentrationer av bikalutamid vilket teoretiskt kan leda till fler biverkningar.

In vitro studier har visat att bikalutamid kan tränga undan warfarin (kumarinantikoagulantia) från dess proteinbindningsställen. Det har kommit rapporter om ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulanter när dessa administreras samtidigt med bikalutamid. Därför rekommenderas täta och regelbundna kontroller av PT/INR om bikalutamid ges till patienter som samtidigt tar kumarinantikoagulantia och justeringar av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

Bikalutamid är kontraindicerat för kvinnor och får inte ges under graviditet.

Amning

Bikalutamid är kontraindicerat vid amning.

Fertilitet

Reversibel nedsättning av hanars fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period av låg fertilitet eller infertilitet bör förutsättas när det gäller män. Bikalutamid kan orsaka morfologiska förändringar i spermier. Patienter och/eller deras partner ska använda tillförlitliga preventivmedel under behandling med bikalutamid och 130 dagar efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bikalutamid har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Det bör dock observeras att somnolens emellanåt kan förekomma. Påverkade patienter bör iakttas försiktighet.

4.8 Biverkningar

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

Tabell 1 Frekvens av biverkningar

System/Organklass	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Minskad libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel
	Vanliga	Sömnighet
Hjärtat	Vanliga	Hjärtinfarkt (dödsfall har rapporterats) ⁴ , hjärtsvikt ⁴
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ⁵ , (dödsfall har rapporterats)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, förstoppning, illamående
	Vanliga	Dyspepsi, gasbildning
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminaemia ¹
	Sällsynta	Leversvikt ² , dödsfall har rapporterats
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hirsutism/hårväxt, torr hud, pruritus, hudutslag
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömhet i bröst ³
	Vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, ödem
	Vanliga	Smärtor i bröstkorgen
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

¹ Leverförändringarna är sällan allvarliga och mycket ofta övergående. De försvinner eller förbättras med fortsatt behandling eller efter att behandlingen har upphört.

² Listad som en biverkning efter genomgång av data inhämtad efter marknadsföringen. Frekvensen har fastställts utifrån incidensen av rapporterade fall av leversvikt hos patienter som mottagit behandling med bicalutamid i de öppna 150 mg EPC studierna.

³ Kan reduceras med samtidig kastrering.

⁴ Observerades i en farmako-epidemiologisk studie av LHRH-agonister och anti-androgener för behandling av prostatacancer. Risken verkade öka när bicalutamid 50 mg användes i kombination med LHRH-agonister, men ingen riskökning kunde ses då bicalutamid 150 mg användes som monoterapi för behandling av prostatacancer.

⁵ Listad som en biverkning efter genomgång av data inhämtad efter marknadsföringen. Frekvensen har fastställts utifrån incidensen av rapporterade fall av interstitiell pneumoni under den randomiserade behandlingsperioden i 150 mg EPC studierna.

Ökad PT/INR: Redogörelser för att kumarinantikoagulanter interagerar med bicalutamid har rapporterats vid övervakning efter godkännandet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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 (se detaljer nedan).

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

4.9 Överdoser

Det saknas erfarenhet av överdosering till människor. Det finns ingen specifik antidot, behandlingen ska vara symtomatisk. Dialys hjälper sannolikt inte, eftersom bicalutamid har hög proteinbindningsgrad och inte återfinns i oförändrad form i urinen. Allmän stödjande behandling inklusive täta kontroller av vitala funktioner är indicerad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:
Antiandrogener, ATC-kod L02BB03

Verkningsmekanism

Bicalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan annan endokrin effekt. Det binder till androgenreceptorer utan att aktivera genexpression och hämmar således androgen stimulering. Hämmningen leder till regression av prostatatumörer. Kliniskt kan behandlingsavbrott av bicalutamid leda till androgena abstinenssymtom hos en viss grupp patienter.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bicalutamid absorberas väl efter oral administrering. Ingenting tyder på att födointag har någon kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten.

Distribution

Bicalutamid är högradigt proteinbundet (racemat 96% (R) -enantiomer > 99%) och metaboliseras i stor utsträckning (via oxidation och glukuronidering): Metaboliterna elimineras via njurarna och gallan i ungefär lika stora proportioner.

Metabolism

S-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med R-formen, som har en halveringstid på cirka en vecka.

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

Steady state plasmakoncentrationer av (R) -enantiomeren av cirka 9 mikrogram / ml observeras under daglig administrering av 50 mg bicalutamid. Vid steady state står den övervägande aktiva (R) -enantiomeren för 99% av de totala cirkulerande enantiomererna.

Eliminering

I en klinisk studie var medelkoncentrationen av R-bikalutamid 4,9 mg/ml i sädesvätska hos män som fick 150 mg bikalutamid. Mängden bikalutamid som möjligen skulle kunna överföras till kvinnlig partner vid samlag är försumbar och beräknas till ca 0,3 µg/kg. Detta är lägre än vad som krävs för att inducera förändringar i avkomma hos försöksdjur.

Särskilda populationer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bikalutamid är en potent antiandrogen. Förväntade farmakologiska effekter av antiandrogener observerade i djurstudier innefattar följande: atrofi av prostata och sädesblåsor, godartad Leydigcell-tumör (råttor) och binjurebarkshypertrofi. Bikalutamid är en "mixed function" oxidasinducerare hos djur och sköldkörtelhypertrofi och adenom (råtta) och levercellscarcinom (hanråttor) är en konsekvens av detta.

Förändringar i målorganen, inklusive tumörinduktion hos djur, är relaterade till dessa effekter.

Atrofi av sädesledarna är en förutsedd klasseffekt av anti-androgener och har observerats hos alla arter som undersökts. Reversering av testikelatrofin sågs 4 månader efter avslutad dosering i en 6-månaders studie på råtta (vid doser på cirka 1,5 eller 0,6 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 50 mg respektive 150 mg). Ingen återgång observerades 24 veckor efter avslutad dosering i en 12-månaders studie på råtta (vid doser på cirka 2 eller 0,9 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 50 mg respektive 150 mg). Efter 12 månaders upprepade dosering hos hundar (vid doser på cirka 7 eller 3 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 50 mg respektive 150 mg) var incidensen av testikelatrofi densamma hos behandlade hundar och kontrollhundar efter en återhämningsperiod på 6 månader. I en fertilitetsstudie (vid doser på cirka 1,5 eller 0,6 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 50 mg respektive 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:

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Natriumlaurylsulfat

Laktosmonohydrat

Kollodial vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos

Polydextros

Titandioxid

Makrogol 4000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinligt PVC/PVdC/Al-blister, papperskartong.
20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24409

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-01-25 / 2008-10-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-27