

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bicalutamide Bluefish 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg bicalutamid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver tablett inneholder 188,0 mg laktosemonohydrat

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på 10,5 mm og delestrek på én side. Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bicalutamide Bluefish 150 mg er indisert enten alene eller som adjuvans til radikal prostatektomi eller strålebehandling av pasienter med lokal prostatakraft med høy risiko for sykdomsprogresjon (se avsnitt 5.1).

Bicalutamide Bluefish 150 mg er også indisert til behandling av pasienter med lokal, ikke-metastaserende prostatakraft hvor kirurgisk kastrasjon eller annen medisinsk intervensjon ikke anses egnet eller akseptabelt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, mannlige pasienter, inkludert eldre: Doseringen er én 150 mg tablett tatt oralt én gang daglig.

Bikalutamid bør tas sammenhengende i minst 2 år eller til sykdomsprogresjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Økt akkumulering kan forekomme hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Bikalutamid er kontraindisert til barn (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Oral

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bikalutamid er kontraindisert til kvinner og barn (se pkt. 4.6).

Samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid sammen med bikalutamid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oppstart av behandlingen skal skje under direkte tilsyn av en spesialist.

Bikalutamid blir i stor grad metabolisert i leveren. Data tyder på at eliminasjonen kan være langsommere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og at dette kan føre til økt akkumulering av bikalutamid. Bikalutamid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Regelmessige målinger av leverfunksjon bør vurderes for å avdekke mulige leverforandringer. De fleste forandringene er forventet å oppstå i løpet av de første 6 månedene av behandlingen med bikalutamid.

Alvorlige leverforandringer og leversvikt har i sjeldne tilfeller blitt observert ved behandling med bikalutamid, og fatale utfall er også rapportert (se pkt. 4.8). Behandlingen med bikalutamid skal seponeres dersom forandringene er alvorlige.

For pasienter som har en objektiv sykdomsprogresjon, sammen med øket PSA, bør man vurdere å stanse behandlingen med Bicalutamide Bluefish 150 mg.

Bikalutamid er vist å hemme cytokrom P450 (CYP 3A4), og det bør derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5).

I sjeldne tilfeller er lysfølsomhetsreaksjoner rapportert hos pasienter som tar bikalutamid. Pasienter bør rådes til å unngå direkte eksponering for mye sollys eller UV-lys mens de tar bikalutamid, og bruk av solkrem bør overveies. I tilfeller hvor lysfølsomhetsreaksjonen er mer vedvarende og/eller alvorlig bør egnet symptomatisk behandling startes.

Androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet.

Hos pasienter med risikofaktorer for forlenget QT-tid eller forlenget QT-intervall i anamnesen, og hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), bør forskrivende lege vurdere nytte/risiko-forholdet inkludert risikoen for torsades de pointes før oppstart av behandling med bikalutamid.

Bicalutamide Bluefish 150 mg inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Antiandrogen behandling kan medføre morfologiske forandringer i spermatozoer. Selv om bikalutamids effekt på spermmorfologi ikke er undersøkt og ingen slike endringer er rapportert for pasienter som har fått bikalutamidtabletter, skal pasienter og/eller deres partnere bruke sikker prevensjon under og i 130 dager etter bikalutamidbehandling.

Hos pasienter som samtidig behandles med bikalutamid er det rapportert forsterket effekt av kumarinantikoagulantia, som kan gi økt protrombintid (PT) og internasjonal normalisert ratio

(INR). Noen tilfeller har vært forbundet med blødningsrisiko. Nøye kontroll av PT/INR anbefales, og justering av antikoagulantdosen bør overveies (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 150 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier har vist at R-bikalutamid er en hemmer av CYP 3A4, med mindre hemmende effekt på CYP 2C9-, 2C19- og 2D6-aktivitet.

Selv om kliniske studier med antipyrin som markør for cytokrom P450 (CYP)-aktivitet ikke viste holdepunkter for et legemiddelinteraksjonspotensiale hos bikalutamid, ble gjennomsnittlig midazolameksponering (AUC) økt med inntil 80 % etter samtidig bruk av bikalutamid i 28 dager. For legemidler som har smal terapeutisk indeks kan en slik økning være relevant. Derfor er samtidig bruk av terfenadin, astemizol og cisaprid kontraindisert (se pkt. 4.3), og det må utvises varsomhet ved bruk av bikalutamid i kombinasjon med produkter som ciklosporin og kalsiumkanalblokkere.

Dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene, spesielt dersom det er symptomer på forsterket effekt eller alvorlige bivirkninger. For ciklosporin anbefales det å følge nøye med på plasmakonsentrasjon og pasientens kliniske tilstand etter initiering eller seponering av bikalutamid-behandling.

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av bikalutamid sammen med andre legemidler som kan hemme legemiddeloksidering, f.eks. cimetidin og ketokonazol. Teoretisk sett kan dette medføre økte plasmakonsentrasjoner av bikalutamid, som kan føre til økte bivirkninger.

In vitro-studier har vist at bikalutamid kan fortrenge det antikoagulerende kumarin-midlet warfarin fra dets proteinbindingssteder. Det har vært rapporter om økt effekt av warfarin og andre antikoagulanter av kumarintypen ved samtidig bruk av bikalutamid. Det anbefales derfor nøye kontroll av PT/INR, og justering av antikoagulantdosen bør overveies dersom Bicalutamide Bluefish 150 mg gis til pasienter som samtidig behandles med antikoagulanter av kumarintypen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Siden androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av bikalutamid og legemidler som forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, som klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moksifloksacin, antipsykotika osv. vurderes nøye (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bikalutamid er kontraindisert hos kvinner og skal ikke gis til gravide kvinner.

Amming

Bikalutamid er kontraindisert ved amming.

Fertilitet

Reversibel reduksjon av fertilitet hos hanner er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Man må påregne en periode med redusert fertilitet eller infertilitet hos menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er lite sannsynlig at bikalutamid påvirker pasienters evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Man må imidlertid være oppmerksom på at søvnighet kan forekomme. Enhver pasient som får slike symptomer må utvise varsomhet.

4.8 Bivirkninger

I dette avsnittet defineres bivirkninger som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ to $\leq 1/1000$); svært sjeldne ($\leq 1/10000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkningsfrekvens

Organklasser	Frekvens	Hendelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet, angioødem og urtikaria
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Redusert seksualdrift, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, somnolens, søvnproblemer
Hjertesykdommer	Ikke kjent	QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	Vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom ^e (fatale utfall er rapportert).
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Levertoksitet, gulsott, hypertransaminasemi ^a
	Sjeldne	Leversvikt ^d (fatale utfall er rapportert).
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Vanlige	Alopeci, hirsutisme/hårettervekst, tørr hud ^c , pruritus
	Sjeldne	Lysfølsomhetsreaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Gynekomasti og ømme bryster ^b
	Vanlige	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni
	Vanlige	Brystsmerter, ødem
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

- a. Leverendringer er sjelden alvorlige og var ofte forbigående, og forsvant eller ble forbedret ved vedvarende behandling eller etter seponering av behandlingen.
- b. De fleste pasientene som får bicalutamid 150 mg som monoterapi får gynekomasti og/eller smerter i brystene. I studier ble disse symptomene ansett som alvorlige hos inntil 5 % av pasientene. Gynekomasti opphører ikke nødvendigvis spontant etter seponering av behandling, spesielt ikke etter langtidsbehandling.
- c. På grunn av kodingskonvensjonene brukt i EPC-studiene ble bivirkningen 'tørr hud' kodet under COSTART-betegnelsen 'utslett'. Det kan derfor ikke fastslås en separat frekvensbetegnelse for 150 mg bicalutamiddose, men det antas samme frekvens som for 50 mg dose.
- d. Oppført som en bivirkning etter gjennomgang av data etter markedsføring. Frekvens har blitt fastslått ut fra insidens av rapportert bivirkning leversvikt hos pasienter som har fått behandling i den åpne bicalutamidgruppen i 150 mg EPC-studiene.
- e. Oppført som en bivirkning etter gjennomgang av data etter markedsføring. Frekvens har blitt fastslått ut fra insidens av rapportert bivirkning interstitiell pneumoni i den randomiserte behandlingsperioden i 150 mg EPC-studiene.

Økt PT/INR: Etter markedsføring er det rapportert at antikoagulanter av kumarintypen interagerer med bicalutamid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering hos mennesker. Det finnes ingen spesifikk antidot, symptomatisk behandling skal gis. Det er lite sannsynlig at dialyse er nyttig, ettersom bicalutamid er sterkt bundet til proteiner og ikke gjenfinnes uomdannet i urinen. Alminnelig støttende behandling, inkludert monitorering av vitale tegn, er indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiandrogen. ATC-gruppe: L02B B03.

Virkningsmekanisme

Bicalutamid er et ikke-steroid antiandrogen uten annen endokrin aktivitet. Det bindes til villtype eller normale androgene reseptorer uten å aktivere genekspresjon, og blokkerer derved det androgene stimulus. Blokaden fører til regresjon av prostatatumor. Klinisk kan seponering av bicalutamid føre til såkalt "antiandrogen withdrawal syndrome" hos en undergruppe av pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Bicalutamid ble studert som behandling av pasienter med lokal (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalavansert (T3-T4, eventuelt N, M0; T1-T2, N+, M0) ikke-metastaserende prostatakreft i en kombinert analyse av 3 placebokontrollerte, dobbelblindede studier med 8113 pasienter, hvor bicalutamid ble gitt som umiddelbar hormonell terapi eller som adjuvans til radikal prostatektomi eller strålebehandling (først og fremst som ytre strålebehandling). Ved 9,7 års median oppfølging, hadde henholdsvis 36,6 % og 38,17 % av alle bicalutamid- og placebo-behandlede pasienter objektiv sykdomsprogresjon.

Redusert risiko for objektiv sykdomsprogresjon ble observert uavhengig av pasientgruppe, men var mest åpenbar ved tilstander med høyest risiko for sykdomsprogresjon. Behandlende lege kan derfor avgjøre om den gunstigste behandlingsstrategien for pasienter med lav progresjonsrisiko, særlig i tilfeller hvor behandlingen blir brukt som adjuvans til radikal prostatektomi, er å utsette hormonell terapi til man har holdepunkter for sykdomsprogresjon.

Ingen overlevelsesdifferanse var observert ved 9,7 års median oppfølging med en dødelighet på 31,4 % (HR = 1,01; 95 % CI 0,94 til 1,09). Noen tendenser kunne imidlertid sees i analysen av undergruppene.

Data for progresjonsfri overlevelse og total overlevelse over tid basert på Kaplan-Meier-estimer for pasienter med lokalavansert sykdom, er sammenfattet i tabellene nedenfor:

Tabell 2 – Andel av pasienter med sykdomsprogresjon over tid for terapiundergrupper med lokalavansert sykdom

Analyse-gruppe	Behandlings-gruppe	Hendelser (%) etter 3 år	Hendelser (%) etter 5 år	Hendelser (%) etter 7 år	Hendelser (%) etter 10 år
Overvåkt venting (n = 657)	Bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strålebehandling (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 = 1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabell 3 – Total overlevelse for terapiundergrupper med lokalavansert sykdom

Analyse-gruppe	Behandlings-gruppe	Hendelser (%) etter 3 år	Hendelser (%) etter 5 år	Hendelser (%) etter 7 år	Hendelser (%) etter 10 år
Overvåkt venting (n = 657)	Bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Strålebehandling (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 %

For pasienter med lokal sykdom som ble behandlet med bare bicalutamid, var det ingen signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse. Det var ingen signifikant forskjell i total overlevelse hos pasienter med lokal sykdom som fikk bicalutamid som adjuvans etter strålebehandling (HR = 0,98; 95 % CI 0,80 til 1,20) eller radikal prostatektomi (HR = 1,03; 95 % CI 0,85 til 1,25). Blant pasienter med lokal sykdom, som ellers ville blitt fulgt opp ved overvåkt venting, var det i tillegg tendenser til redusert overlevelse sammenlignet med placebopasienter (HR = 1,15 ;95 % CI 1,00 til 1,32). På bakgrunn av dette er nytte/risikoprofilen ved bruk av bicalutamid ikke ansett som gunstig for pasienter med lokal sykdom.

I et separat program ble effekt av bicalutamid 150 mg ved behandling av pasienter med lokal, ikke-metastaserende prostatakrefte hvor umiddelbar kastrasjon var indisert, vist i en kombinert analyse av 2 studier med 480 tidligere ubehandlede pasienter med ikke-metastaserende (M0) prostatakrefte. Ved 56 % mortalitet og en median oppfølging på 6,3 år, var det ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom bicalutamid og kastrasjon (risikoforhold = 1,05 [CI 0,81 til 1,36]). Det kunne imidlertid ikke fastslås statistisk at de to behandlingene var likeverdige.

I en kombinert analyse av 2 studier med 805 tidligere ubehandlede pasienter med metastaserende (M1) sykdom ble det ved 43 % mortalitet vist at bicalutamid 150 mg var mindre effektivt enn kastrasjon med hensyn til overlevelsestid (risikoforhold = 1,30 [CI 1,04 til 1,65]), med en numerisk forskjell i estimert tid til dødsfall på 42 dager (6 uker) ved en median overlevelsestid på 2 år.

Bicalutamid er et racemat hvor den antiandrogene virkningen nesten utelukkende er i den R-enantiomere formen.

Pediatrisk populasjon

Ingen studier har blitt utført hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.3 og 4.6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bicalutamid er godt absorbert etter oral administrering. Det er ingen holdepunkter for at mat har klinisk relevant effekt på biotilgjengelighet.

Distribusjon

Bicalutamid er sterkt proteinbundet (racemat 96 %, (R)-enantiomeren > 99 %) og i stor grad metabolisert (oksidasjon og glukuronidering). Metabolittene elimineres via nyrene og gallen i omtrent samme forhold.

Biotransformasjon

S-enantiomeren elimineres raskt i forhold til R-enantiomeren, og den sistnevnte har en plasmahalveringstid på ca.1 uke.

Ved daglig administrasjon av bicalutamid 150 mg er det ca. 10 gangers akkumulering av (R)-enantiomeren i plasma, som en konsekvens av den lange halveringstiden.

Steady state plasmakonsentrasjon av (R)-enantiomeren på ca. 22 mikrogram/ml observeres ved daglig administrasjon av bicalutamid 150 mg. Ved steady state utgjør den hovedsakelig aktive (R)-enantiomeren 99 % av sirkulerende enantiomerer totalt.

Eliminasjon

I en klinisk studie var gjennomsnittskonsentrasjonen av R-bicalutamid 4,9 mikrogram/ml i sæd hos menn som brukte bicalutamid 150 mg. Mengde bicalutamid som muligens kan

overføres til en kvinnelig partner under samleie er lav og tilsvarer ca. 0,3 mikrogram/kg. Dette er under det som kreves for å indusere endringer hos dyreavkom i laboratorieforsøk.

Spesielle populasjoner

R-enantiomerens farmakokinetikk er upåvirket av alder, nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er vist at R-enantiomerer elimineres langsommere fra plasma hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bikalutamid er et potent antiandrogen og induserer oksidaseenzymer med blandet funksjon hos dyr. Endringer i målorganer, inkludert tumorinduksjon (Leydig-celler, skjoldbruskkjertel, leveren) hos dyr, er relatert til disse aktivitetene. Enzyminduksjon er ikke observert hos mennesker. Atrofi av seminiferøse tubuli er en forutsigbar klasseeffekt av antiandrogener som er observert for alle undersøkte arter (rotte og hund). Full reversering av testikkelatrofi ble sett 24 uker etter en 12 måneders toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos rotte, mens gjenopprettet funksjon var tydelig i reproduksjonsstudier 7 uker etter en avsluttet 11 ukers doseringsperiode. Forandringene ses ved doser tilsvarende kliniske doser (0,6 til 2 ganger høyere doser hos rotte og 3 til 7 ganger høyere dose hos hund). Man må påregne en periode med redusert fertilitet eller infertilitet hos menn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Laktosemonohydrat

Povidon K-25

Natriumstivelseglykolat (type A)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Opadry OY-S-9622 som inneholder:

Hypromellose 5cp (E464)

Titandioksid (E171)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium-blistere

14, 28, 30, 90, 98, 100 tabletter i en eske

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle krav.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

150 mg: MTnr. 07-5471

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2009-08-14
2014-08-04

10. OPPDATERINGSDATO

04.01.2024