

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bicalutamide Bluefish 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg bicalutamid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver tablett inneholder 62,7 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på 6,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av avansert prostatakraft i kombinasjon med behandling med luteiniserende, hormonfrigjørende hormonanalog (LHRH) eller kirurgisk kastrasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, mannlige pasienter, inkludert eldre: én tablett (50 mg) én gang daglig.

Behandling med bicalutamid bør påbegynnes minst 3 dager før oppstart av behandling med en LHRH-analog, eller på samme tidspunkt som kirurgisk kastrasjon.

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).

Pediatrik populasjon

Bicalutamid 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.

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

Samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid sammen med bicalutamid 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.

Redusert glukosetoleranse er observert hos menn som har fått LHRH-agonister. Dette kan manifesteres som diabetes eller tap av glykemisk kontroll ved underliggende diabetes. Det bør derfor vurderes å overvåke blodglukose hos pasienter som får bikalutamid i kombinasjon med LHRH-agonister.

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.

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).

Bicalutamide Bluefish 50 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 sperm morfologi 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 50 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakologiske eller farmakokinetiske interaksjoner har blitt påvist mellom bikalutamid og LHRH-analoger.

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 Bicalutamide Bluefish 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 bikalutamid-behandling 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).

Pediatrik 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	Svært 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	Svært vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Somnolens
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjerteinfarkt (fatale utfall er rapportert) ⁴ , hjertesvikt ⁴
	Ikke kjent	QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	Svært vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom ⁵ (fatale utfall er rapportert).
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Magesmerter, forstoppelse, kvalme
	Vanlige	Dyspepsi, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Levertoksisitet, gulsott og hypertransaminasemi ¹
	Sjeldne	Levervikt ² (fatale utfall er rapportert).
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopeci, hirsutisme/hårettervekst, tørr hud, pruritus, utslett
	Sjeldne	Lysfølsomhetsreaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Gynekomasti og ømme bryster ³
	Vanlige	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni, ødem
	Vanlige	Brystmerter
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

1. Leverendringer er sjelden alvorlige og var ofte forbigående, og forsvant eller ble forbedret ved vedvarende behandling eller etter seponering av behandlingen.
2. 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.
3. Kan reduseres ved samtidig kastrasjon.
4. Observert i en farmakoepidemiologisk studie med LHRH-agonister og anti-androgener brukt ved behandling av prostatakreft. Risikoen syntes å være økt når bicalutamid 50 mg ble

brukt i kombinasjon med LHRH-agonister, men det var ingen klar økning i risiko når bicalutamid 150 mg ble brukt som monoterapi ved behandling av prostatakreft.

5. 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 uomodnet i urinen. Alminnelig støttende behandling, inkludert monitorering av vitale tegn er indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Bicalutamid er et ikke-steroid antiandrogen uten annen endokrin aktivitet. Det bindes til androgene reseptorer uten å aktivere genekspressjon, 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.

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

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 (ved 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 bikalutamid 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. 9 mikrogram/ml observeres ved daglig administrasjon av bikalutamiddoser på 50 mg. Ved steady state utgjør den hovedsakelig aktive (R)-enantiomeren 99 % av sirkulerende enantiomerer totalt.

Eliminasjon

I en klinisk studie var gjennomsnittskonsentrasjonen av R-bikalutamid 4,9 mikrogram/ml i sæd hos menn som brukte bikalutamid 150 mg. Mengde bikalutamid som muligens kan overføres til en kvinnelig partner under samleie er lav, og ekstrapolering viser at det muligens tilsvarende 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-enantiomeren 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. Målorganforandringer, inkludert tumorinduksjon, hos dyr er relatert til disse aktivitetene. 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. Enzyminduksjon er ikke observert hos mennesker.

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)

50 mg: MTnr. 07-5470

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2009-08-14

2014-08-04

10. OPPDATERINGSDATO

04.01.2024