

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bicalutamide Teva 50 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg bicalutamid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 33,25 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite til off-white, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, trykt med “93” på en side og “220” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av avansert prostatakraft i kombinasjon med behandling med luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-analog eller kirurgisk kastrasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn inkludert eldre:

Én tablett (50 mg) en gang daglig.

Behandling med bicalutamid bør startes samtidig med behandling med en LHRH-analog, eller kirurgisk kastrasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild grad av nedsatt leverfunksjon.

Økt akkumulasjon kan finne sted hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Bicalutamid er kontraindisert hos barn (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

Samtidig administrasjon av terfenadin, astemizol eller cisaprid med bicalutamid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling bør initieres under direkte tilsyn av en spesialist.

Bicalutamid metaboliseres hovedsakelig i lever. Data tyder på at eliminasjonen kan skje langsommere hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon og dette kan medføre økt akkumulering av bicalutamid. Bicalutamid bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Regelmessige leverfunksjonsprøver bør overveies på grunn av mulighet for endringer i leveren. De fleste av endringene forventes å oppstå i løpet av de første 6 månedene av bicalutamid-behandlingen.

Alvorlige leverforandringer og leversvikt har i sjeldne tilfeller vært observert med bicalutamid og fatale utfall er rapportert (se pkt. 4.8). Bicalutamidbehandlingen bør seponeres ved alvorlige forandringer.

En reduksjon i glukosetoleranse er observert hos menn som får LHRH-agonister. Dette kan manifesteres som diabetes eller tap av glykemisk kontroll hos de med underliggende diabetes. Det bør derfor vurderes å monitorere blodglukose hos pasienter som får bicalutamid i kombinasjon med LHRH-agonister.

Det er vist at bicalutamid hemmer cytokrom P450 (CYP3A4), og det må derfor utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon med legemidler som i hovedsak metaboliseres av CYP3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5).

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-/risikoforholdet inkludert risikoen for torsades de pointes før oppstart av behandling med Bicalutamide Teva.

Antiandrogen behandling kan forårsake morfologiske endringer i spermier. Selv om effekten av bicalutamid på spermiemorfologi ikke er evaluert, og slike endringer ikke er rapportert hos pasienter som har fått bicalutamid, bør pasienter og/eller deres partnere bruke hensiktsmessig prevensjon under og i 130 dager etter behandling med bicalutamid.

Økt antikoagulasjonseffekt av kumarinderivater er rapportert hos pasienter som får samtidig behandling med bicalutamid. Det kan føre til økt protrombin-tid (PT) og internasjonal normalisert ratio (INR). Noen tilfeller har vært forbundet med blødningsrisiko. Det anbefales nøye overvåking av PT/INR, og dosejustering av antikoagulantia bør vurderes (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjelpestoffer

Laktose

Legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (total lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. det er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke funnet holdepunkter for farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner mellom bicalutamid og LHRH-analoger.

In vitro studier har vist at R-bicalutamid er en CYP3A4-hemmer, med mindre hemmende effekt på CYP2C9-, 2C19- og 2D6-aktivitet.

Selv om kliniske studier med antipyrin som markør for cytokrom P450 (CYP)-aktivitet ikke ga holdepunkter for legemiddelinteraksjonspotensiale for bicalutamid, økte gjennomsnittlig eksponering (AUC) for midazolam med nesten 80 % etter administrasjon sammen med bicalutamid i 28 dager. Denne økningen kan være av betydning for legemidler med lav terapeutisk indeks. Samtidig bruk av terfenadin, astemizol og cisaprid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og forsiktighet bør utvises ved bruk av bicalutamid sammen med produkter som ciklosporin og kalsiumkanalblokkere. Dosereduksjon kan være nødvendig for slike legemidler, spesielt ved tegn på forsterket effekt, eller ved bivirkninger. Når det gjelder ciklosporin, anbefales nøye monitorering av plasmakonsentrasjon og kliniske forhold etter initiering og seponering av behandling med bicalutamid.

Forsiktighet bør utvises når bicalutamid forskrives sammen med andre legemidler som kan hemme legemiddeloksidasjon, f.eks. cimetidin og ketokonazol. I teorien kan dette medføre økte plasmakonsentrasjoner av bicalutamid, noe som teoretisk sett kan føre til en økning av bivirkninger.

In vitro studier har vist at bicalutamid kan fortrenge warfarin fra proteinbindingssteder. Det er rapportert om økt effekt av warfarin og andre antikoagulerende kumarinderivater administrert samtidig med bicalutamid. Det anbefales derfor at dersom Bicalutamide Teva gis til pasienter som samtidig får antikoagulerende kumarinderivater, bør PT/INR overvåkes nøye, og dosejustering av antikoagulantia bør vurderes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Siden androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av Bicalutamide Teva med 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)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bicalutamid er kontraindisert hos kvinner, og må derfor ikke gis til gravide kvinner.

Amming

Bicalutamid er kontraindisert ved amming.

Fertilitet

Reversibel fertilitetssvikt har blitt observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). En periode med redusert fertilitet eller infertilitet kan forventes hos menn. Bicalutamid kan forårsake morfologiske endringer i spermier. Pasienter og/eller deres partnere bør bruke effektiv prevensjon under og i 130 dager etter behandling med bicalutamid (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er usannsynlig at bicalutamid svekker pasienters evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. En bør imidlertid være oppmerksom på at somnolens kan forekomme. Pasienter som opplever dette, må utvise forsiktighet.

4.8 Bivirkninger

I dette avsnittet er bivirkninger definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Hendelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner, angioødem og urtikaria
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt matlyst
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Redusert libido, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Søvnlighet
Hjertesykdommer	Vanlige	Myokardinfarkt ⁴ (fatale utfall er rapportert), hjertesvikt ⁴
	Ikke kjent	QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	Vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom ⁵ (fatale utfall er rapportert)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominalmerter, forstoppelse, kvalme
	Vanlige	Dyspepsi, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatotoksitet, gulsott, forhøyde transaminaseverdier ¹
	Sjeldne	Levervikt ² (fatale utfall er rapportert)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopesi, hirsutisme/hårgjenvekst, tørr hud, pruritus, utslett
	Sjeldne	Fotosensitivitetsreaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Gynekomasti og ømhet i brystene ³
	Vanlige	Eretil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni, ødem
	Vanlige	Brystsmerte
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

¹ Leverforandringer er sjelden av alvorlig karakter, og var ofte forbigående, idet de gikk tilbake eller ble redusert ved fortsatt behandling eller etter seponering.

² Oppført som en bivirkning etter revidering av data etter markedsføring. Frekvens er fastsatt på bakgrunn av insidens av rapporterte bivirkninger av leversvikt hos pasienter som fikk behandling i den åpne bicalutamid-gruppen i 150 mg EPC-studiene.

³ Kan reduseres ved samtidig kastrasjon.

⁴ Observerert i en farmakoepidemiologisk studie av LHRH-antagonister og antiandrogener brukt i behandling av prostatakreft. Risikoen syntes å være økt når bicalutamid 50 mg ble brukt i kombinasjon med LHRH-agonister, med det var ingen holdepunkter for økt risiko når bicalutamid 150 mg ble brukt som monoterapi for behandling av prostatakreft.

⁵ Oppført som en bivirkning etter revidering av data etter markedsføring. Frekvens er fastsatt på bakgrunn av insidens av rapporterte bivirkninger av interstitiell pneumoni i den randomiserte behandlingsperioden i 150 mg EPC-studiene.

Økt PT/INR: Tilfeller der antikoagulerende kumarinderivater har interagert med bicalutamid er rapportert ved overvåkning etter markedsføring (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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen erfaring med overdosering hos mennesker foreligger. Det finnes ingen kjent antidot; symptomatisk behandling bør gis.

Dialyse vil ikke nødvendigvis være til nytte, ettersom bicalutamid har høy proteinbinding og ikke gjenfinnes uomdannet i urin.

Generell støttende behandling inkludert hyppig kontroll av vitale funksjoner er indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiandrogen

ATC-kode: L02BB03

Virkningsmekanisme

Bicalutamid er et ikke-steroid antiandrogen uten noen annen endokrin aktivitet. Det binder seg til androgene reseptorer uten å aktivere genekspressjon, og blokkerer derved det androgene stimulus. Regresjon av prostatatumorer er et resultat av denne blokaden. Klinisk kan avbrytelse av bicalutamid-behandling hos noen pasienter resultere i antiandrogen tilbaketrekningssyndrom.

Bicalutamid er et racemat hvor den antiandrogene virkning skyldes nesten utelukkende den (R)-enantiomere formen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bicalutamid absorberes godt etter peroral administrasjon. Det er ingen holdepunkter for en klinisk relevant påvirkning på biotilgjengelighet ved samtidig inntak av mat.

Distribusjon

Bicalutamid er i stor grad proteinbundet (racemat 96 %, (R)-enantiomer > 99 %) og metaboliseres i høy grad (ved oksidering og glukuronisering); metabolittene utskilles via nyrer og galle i omtrent samme forhold.

Biotransformasjon

(S)-enantiomeren elimineres raskt i forhold til (R)-enantiomeren, der sistnevnte har en halveringstid i plasma på ca. 1 uke.

Ved daglig administrasjon av bikalutamid akkumuleres (R)-enantiomeren omtrent 10 ganger i plasma som følge av den lange halveringstiden.

Ved daglig bruk av bikalutamid 50 mg er det sett steady-state plasmakonsentrasjoner av (R)-enantiomeren på ca. 9 mikrog/ml. Ved steady-state utgjør den primært aktive (R)-enantiomeren 99 % av det totale antallet sirkulerende enantiomerer.

Eliminasjon

I en klinisk studie var den gjennomsnittlige konsentrasjonen av R-bikalutamid i sæd 4,9 mikrog/ml hos menn som fikk bikalutamid 150 mg. Mengden av bikalutamid som potensielt overføres til en kvinnelig partner under samleie er lav og utgjør muligens ca. 0,3 mikrog/kg ved ekstrapolasjon. Dette er mindre enn hva som er nødvendig for å forårsake endringer i avkom til forsøksdyr.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til (R)-enantiomeren er upåvirket av alder, nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er vist at plasmaeliminering av (R)-enantiomeren skjer langsommere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bikalutamid er et potent antiandrogen. Forventede farmakologiske effekter av antiandrogen sett i dyreforsøk inkluderer følgende: atrofi av prostata og sædblærer, godartede Leydig-celletumorer (rotter) og binyrebarkhypertrofi.

Bikalutamid induserer 'mixed function' oksidaseenzymer i leveren hos dyr, og en konsekvens av dette er thyreoideahypertrofi og adenom (rotte) og hepatocellulært karsinom (hannmus). Enzyminduksjon er ikke observert hos mennesker. Atrofi av sædkanalene i testiklene er en forventet klasseeffekt av antiandrogen og er sett hos alle undersøkte arter. Hos rotter var testikkelatrofi reversert 4 måneder etter fullført dosering i en 6-måneders studie (ved doser på omtrent 1,5 eller 0,6 ganger human terapeutisk konsentrasjon ved de anbefalte dosene på henholdsvis 50 mg eller 150 mg). Atrofien var ikke reversert 24 uker etter fullført dosering i en 12-måneders studie (ved doser på omtrent 2 eller 0,9 ganger human konsentrasjon ved de anbefalte dosene på henholdsvis 50 mg eller 150 mg). Hos hund var forekomsten av testikkelatrofi den samme hos kontrollerdyr og hos bikalutamid-behandlede dyr 6 måneder etter fullført dosering i en 12-måneders studie (ved doser på omtrent 7 eller 3 ganger human terapeutisk konsentrasjon ved de anbefalte dosene på henholdsvis 50 mg eller 150 mg). I en fertilitetsstudie på hannrotter (ved doser på omtrent 1,5 eller 0,6 ganger human terapeutisk konsentrasjon ved de anbefalte dosene på henholdsvis 50 mg eller 150 mg) ble det sett økt tid til vellykket paring etter 11 ukers dosering, dette var reversert 7 uker etter avsluttet dosering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Hypromellose
Polydektrose
Titandioksid
Makrogol 4000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC/PVdC/Al blisterpakke i pappkartong.
20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle instruksjoner for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

06-4398

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. juni 2008
Dato for siste fornyelse: 31. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

10.06.2022