

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bicalutamide Teva 150 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mg bicalutamid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 99,75 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite til off-white, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, trykt med "BCL" på en side og uten merker på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bicalutamide Teva 150 mg er indisert enten alene eller som adjuvans til radikal prostatektomi eller strålebehandling hos pasienter med lokalavansert prostatakraft med høy risiko for sykdomsprogresjon (se pkt. 5.1).

Bicalutamide Teva 150 mg, som monoterapi er også indisert til behandling av pasienter med lokalavansert ikke-metastaserende prostatakraft der kirurgisk kastrasjon eller andre medisinske inngrep ikke vurderes som passende eller akseptable.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn inkludert eldre: Doseringen er én 150 mg tablett som tas oralt en gang daglig.

Bicalutamide Teva 150 mg bør tas sammenhengende i minst 2 år, eller til progresjon av sykdommen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering 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

Bikalutamid 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.

Bicalutamide Teva 150 mg 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.

Bikalutamid 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. Bicalutamide Teva 150 mg 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 150 mg og fatale utfall er rapportert (se pkt. 4.8). Behandling med Bicalutamide Teva 150 mg bør seponeres ved alvorlige forandringer.

Hos pasienter som har en objektiv progresjon av sykdommen sammen med forhøyet PSA, bør seponering av bicalutamid-behandling vurderes.

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).

I sjeldne tilfeller er det blitt rapportert fotosensitivitetsreaksjoner hos pasienter som tar bicalutamid 150 mg. Pasienter bør rådes til å unngå overdreven direkte eksponering for sollys eller UV-lys under behandling med Bicalutamide Teva 150 mg. Bruk av solkrem kan vurderes. Egnede symptombehandling bør igangsettes ved tilfeller der fotosensitivitetsreaksjonen er mer vedvarende og/eller alvorlig.

Androgen suppressjonsbehandling 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

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær 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

In vitro studier har vist at R-bikalutamid 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 bikalutamid, økte gjennomsnittlig eksponering (AUC) for midazolam med nesten 80 % etter administrasjon sammen med bikalutamid 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 bikalutamid 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 bikalutamid.

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

In vitro studier har vist at bikalutamid kan fortrenge warfarin fra proteinbindingssteder. Det er rapportert om økt effekt av warfarin og andre antikoagulerende kumarinderivater administrert samtidig med bikalutamid. Det anbefales derfor at dersom Bicalutamide Teva 150 mg 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 bikalutamid 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).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Bikalutamid 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.

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

Organklassesystem	Frekvens	Hendelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	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	Vanlige	Svimmelhet, søvnighet
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	Abdominalsmerter, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatotoksitet, gulsott, forhøyde transaminaseverdier ^a
	Sjeldne	Leversvikt ^b (fatale utfall er rapportert)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Vanlige	Alopesi, hirsutisme/hårgjenvekst, tørr hud ^c , pruritus
	Sjeldne	Fotosensitivitetsreaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Gynekomasti og ømhet i brystene ^b
	Vanlige	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni
	Vanlige	Brystsmerte, ødem
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

- ^a. Leverforandringer er sjelden av alvorlig karakter, og var ofte forbigående, idet de gikk tilbake eller ble redusert ved fortsatt behandling eller etter seponering.
- ^b. De fleste pasientene som fikk bikalutamid 150 mg som monoterapi fikk gynekomasti og/eller smerter i brystene. I studier ble disse symptomene ansett som alvorlige hos inntil 5 % av pasientene. Gynekomasti forsvinner ikke nødvendigvis spontant etter seponering av behandling, spesielt etter langtidsbehandling.
- ^c. På grunn av kodesystemet som ble brukt i EPC-studiene ble bivirkninger med “tørr hud” kodet under COSTART-termen “utslett”. Ingen særskilte frekvenser kan derfor fastsettes for 150 mg bikalutamid-dosen, men det er antatt samme frekvens som for 50 mg-dosen.
- ^d. 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 bikalutamid-gruppen i 150 mg EPC-studiene.
- ^e. 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 bikalutamid 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 bikalutamid 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

Bikalutamid er et ikke-steroid antiandrogen uten noen annen endokrin aktivitet. Det binder seg til vill-type eller normale androgene reseptorer uten å aktivere genekspresjon, og blokkerer derved det androgene stimulus. Regresjon av prostatatumorer er et resultat av denne blokaden. Klinisk kan avbrytelse av bikalutamid-behandling hos noen pasienter føre til antiandrogen tilbaketrekningssyndrom.

Klinisk effekt og sikkerhet

Bikalutamid 150 mg ble studert som en behandling for pasienter med lokalisert (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalavansert (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) ikke-metastaserende prostatakreft i en kombinert analyse av tre placebokontrollerte, dobbeltblinde studier hos 8113 pasienter, der bikalutamid ble gitt som umiddelbar hormonbehandling eller som adjuvans til radikal prostatektomi eller strålebehandling (primært ekstern strålebehandling). Etter 9,7 års median oppfølgingsperiode opplevde henholdsvis 36,6 % og 38,17 % av alle bikalutamid- og placebobehandlede pasienter objektiv sykdomsprogresjon.

En reduksjon av risiko for objektiv sykdomsprogresjon ble sett i de fleste pasientgrupper, men var mest tydelig hos de med høyest risiko for sykdomsprogresjon. Klinikere kan derfor bestemme at den optimale medisinske strategi for en pasient med lav risiko for sykdomsprogresjon, særlig ved bruk som adjuvans etter radikal prostatektomi, kan være å utsette hormonbehandling inntil tegn på at sykdommen progredierer.

Det ble ikke observert noen forskjell på overlevelse etter 9,7 års median oppfølging med 31,4 % mortalitet (HR = 1,01; 95 % KI 0,94 til 1,09). Det ble imidlertid sett trender i undersøkende subgruppeanalyser.

Data for progresjonsfri overlevelse og total overlevelse over tid basert på Kaplan-Meier-beregning for pasienter med lokalavansert sykdom er oppsummert i de følgende tabeller:

Tabell 2 Andel pasienter med lokalavansert sykdom med sykdomsprogresjon over tid etter behandlings-subgruppe

Analyse-populasjon	Behandlingsarm	Hendelser (%) ved 3 år	Hendelser (%) ved 5 år	Hendelser (%) ved 7 år	Hendelser (%) ved 10 år
Årvåkent avventende (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 ved lokalavansert sykdom etter behandlings-subgruppe

Analyse-populasjon	Behandlingsarm	Hendelser (%) ved 3 år	Hendelser (%) ved 5 år	Hendelser (%) ved 7 år	Hendelser (%) ved 10 år
Årvåkent avventende (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 lokalisert sykdom som fikk bikalutamid alene, var det ingen signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse. Det var ingen signifikant forskjell i total overlevelse hos pasienter med lokalisert sykdom som fikk bikalutamid som adjuvant behandling etter strålebehandling (HR = 0,98; 95 % KI 0,80 til 1,20) eller radikal prostatektomi (HR = 1,03; 95 % KI 0,85 til 1,25). Hos pasienter med lokalisert sykdom, som ellers ville blitt fulgt opp årvåkent avventende, var det også en trend mot

nedsatt overlevelse sammenlignet med placebopasienter (HR = 1,15; 95 % KI 1,00 til 1,32). På bakgrunn av dette er ikke nytte-risiko-profilen for bruk av bicalutamid funnet gunstig hos pasienter med lokalisert sykdom.

Effekten av bicalutamid 150 mg ved behandling av lokalavansert ikke-metastaserende prostatakreft der umiddelbar kastrasjon var indisert ble demonstrert i et separat program der det ble utført en felles analyse av 2 studier med 480 tidligere ubehandlede pasienter med ikke-metastaserende (M0) prostatakreft. Ved 56 % dødelighet og en median oppfølging på 6,3 år var det ingen signifikant forskjell mellom bicalutamid og kastrasjon med hensyn til overlevelse (HR = 1,05 [KI 0,81 til 1,36]), men det kunne ikke konkluderes med statistisk ekvivalens mellom de to behandlingene.

I en kombinert analyse av 2 studier med 805 tidligere ubehandlede pasienter med metastaserende (M1) sykdom ved 43 % dødelighet ble det vist at behandling med bicalutamid 150 mg er mindre effektivt enn kastrasjon med hensyn til overlevelse (hazard ratio = 1,30 [KI 1,04 til 1,65]). Forskjell i beregnet tid til død var 42 dager (6 uker) ved en median overlevelse på 2 år.

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført studier på pediatriske pasienter (se pkt. 4.3 og 4.6).

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 bicalutamid 150 mg akkumuleres (R)-enantiomeren omtrent 10 ganger i plasma som følge av den lange halveringstiden.

Ved daglig bruk av bicalutamid 150 mg er det sett steady-state plasmakonsentrasjoner av (R)-enantiomeren på ca. 22 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-bicalutamid i sæd 4,9 mikrog/ml hos menn som fikk bicalutamid 150 mg. Mengden av bicalutamid 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 og induserer 'mixed function' oksidaseenzymer i leveren hos dyr. Endringer i målorganet, inkludert tumorinduksjon (Leydig-celler, tyreoida, lever) hos dyr, er relatert til denne aktiviteten. 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 0,6 ganger human terapeutisk konsentrasjon ved den anbefalte dosen på 150 mg). Atrofien var ikke reversert 24 uker etter fullført dosering i en 12-måneders studie (ved doser på omtrent 0,9 ganger human konsentrasjon ved den anbefalte dosen på 150 mg). Hos hund var forekomsten av testikkelatrofi den samme hos kontrolldyr og hos bikalutamid-behandlede dyr 6 måneder etter fullført dosering i en 12-måneders studie (ved doser på omtrent 3 ganger human terapeutisk konsentrasjon ved den anbefalte dosen på 150 mg). Hos hannrotter 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Povidon

Krysskarmellosenatrium

Natriumlaurylsulfat

Laktosemonohydrat

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Polydekstrose

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, 56, 60, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4399

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2008-06-04/2008-10-31

10. OPPDATERINGSDATO

03.06.2019