FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamide Bluefish 50 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg bikalutamid.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 62,7 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett
Vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på 6,5 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av avancerad prostatacancer i kombination med behandling med LHRH-analog (luteiniserande hormonfrisättande hormon) eller kirurgisk kastrering.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna män inklusive äldre: en tablett (50 mg) dagligen.
Behandling med bikalutamid ska påbörjas minst 3 dagar innan behandling med en LHRH-analog påbörjas, eller vid samma tidpunkt som kirurgisk kastrering.

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Ökad ackumulering kan förekomma hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Bikalutamid är kontraindicerat för barn (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt
Oral

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Bicalutamide Bluefish 50 mg är kontraindicerat hos kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).
Samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid och bikalutamid är kontraindicerad. (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling ska sättas in under direkt kontroll av en specialist. Bikalutamid metaboliseras i huvudsak i levern. Data tyder på att elimineringen kan vara långsammare hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och detta kan leda till ökad ackumulering av bikalutamid. Bikalutamid ska således användas med försiktighet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Regelbundna leverfunktionstester bör övervägas på grund av risken för leverförändringar. De flesta förändringar förväntas inträffa inom de första 6 månadernas behandling med bikalutamid.

Grava leverförändringar och leversvikt har i sällsynta fall observerats med bikalutamid och dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8).
Behandlingen med bikalutamid ska avbrytas om förändringarna är grava.

Sänkt glukostolerans har observerats hos män som får LHRH agonister. Detta kan manifesteras som diabetes eller försämrad glykemisk kontroll hos individer som redan har diabetes. Blodglukoskontroller bör därför övervägas hos patienter som får bikalutamid i kombination med LHRH-agonister.

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 förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med bikalutamid påbörjas.

Bikalutamid hämmar cytokrom P450 (CYP 3A4). Detta bör beaktas vid samtidig administrering av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Bicalutamide Bluefish 50 mg innehåller laktos. Patienter med sällsynta hereditära problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Antiandrogen behandling kan medföra morfologiska förändringar i spermatozoer. Även om bikalutamids effekt på spermamorfologi inte har undersökts, och inga sådana förändringar har rapporterats hos patienter som fått bikalutamidtabletter, ska patienter och/eller deras partner använda adekvat preventivmedel under och i åtminstone 130 dagar efter bikalutamidbehandling.

Potentiering av kumarins antikoagulationseffekter har rapporterats hos patienter som samtidigt får bikalutamidbehandling, vilket kan medföra ökad protrombintid (PT) och internationell normaliserad kvot (International Normalized Ratio, INR). Vissa fall har associerats med blödningsrisk. Noggrann övervakning av PT/INR rekommenderas och dosjustering av antikoagulantia bör övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner har påvisats mellan bikalutamid och LHRH-analoger.

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

Även om kliniska studier, med antipyrin som markör av aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP), inte påvisat någon potentiell läkemedelsinteraktion med bikalutamid så ökade den genomsnittliga exponeringen (AUC) av midazolam med upp till 80% efter samtidig administrering av bikalutamid i 28 dagar. För läkemedel med snävt terapeutiskt index kan en sådan ökning vara av betydelse. Samtidig användning av terfenadin, astemizol och cisaprid är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av bikalutamid och preparat som ciklosporin och kalciumkanalblockerare.

Dosminskning kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns tecken på ökad effekt eller biverkningar. Vid behandling med ciklosporin bör plasmakoncentrationer och kliniskt tillstånd kontrolleras noggrant efter att behandling med bikalutamid har satts in eller avslutats.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Bicalutamide Bluefish och andra läkemedel som kan hämma läkemedelsoxidation, t.ex. cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt skulle detta kunna leda till ökade plasmakoncentrationer av bikalutamid som teoretiskt kan leda till fler biverkningar.

In vitro-studier har visat att bikalutamid kan tränga undan warfarin, en antikoagulant av kumarintyp, från dess proteinbindningsställen. Det har kommit rapporter om ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulanter när dessa administreras samtidigt med

bikalutamid. Därför rekommenderas noggrann uppföljning av PT/INR då bikalutamid administreras hos patienter som samtidigt står på kumarinantikoagulant 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 bikalutamid 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).

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Bikalutamid är kontraindicerat för kvinnor och får inte ges till kvinnor som är gravida.

Amning
Bikalutamid är kontraindicerat under 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte troligt att bikalutamid påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Trötthet kan dock förekomma vid behandling med bikalutamid vilket bör beaktas t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande: Mycket vanliga (≥1/10); Vanliga (≥1/100 till <1/10); Mindre vanliga (≥1/1 000 till ≤1/100); Sällsynta (≥1/10 000 till ≤1/1 000); Mycket sällsynta (≤1/10 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Tabell 1 Frekvens över biverkningar

System/Organklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem 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 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 och hypertransminasaemia[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 brösten[3]
	Vanliga	Erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, ödem
	Vanliga	Smärtor i bröstkorgen

Undersökningar	Vanliga	Viktökning

[1.] Leverförändringar är sällan allvarliga och var ofta övergående, upphörande eller förbättras vid fortsatt behandling eller då behandlingen avslutas.

[2.] Listad som en biverkning efter granskning av data inhämtad efter marknadsföringen. Frekvensen har bestämts utifrån incidens en av rapporterade fall av leversvikt hos patienter som mottagit behandling med bikalutamid i de öppna 150 mg EPC studierna.

[3.] Kan reduceras vid samtidig kastration.

[4.] Har observerats i en farmakoepidemiologisk studie där LHRH-agonister och anti-androgener har använts vid behandling av prostatacancer. Risken tycktes öka när bikalutamid 50 mg användes i kombination med LHRH-agonister, men man såg ingen ökad risk då bikalutamid 150 mg användes som monoterapi för behandling av prostatacancer.

[5.] Listad som en biverkning efter granskning av data inhämtad efter marknadsföringen. Frekvens har bestämts 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 bikalutamid 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

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener, ATC-kod: L02BB03.

Verkningsmekanism

Bikalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan övrig endokrin aktivitet. Det binder till androgenreceptorer utan att aktivera genexpression och hämmar således androgen stimulus. Denna hämning leder till regression av prostatatumörer. Kliniskt kan avbrott av behandlingen med bikalutamid leda till antiandrogent utsättningssyndrom hos vissa patienter.
Bikalutamid är ett racemat och dess antiandrogena aktivitet är nästan uteslutande kopplad till (R)-enantiomeren.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Bikalutamid absorberas väl efter oral administrering. Det finns inga belägg för att föda har någon kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten.

Distribution
Bikalutamid är i hög grad bundet till protein (racemat till 96 %, R-enantiomer > 99 %) och metaboliseras i stor utsträckning (genom oxidation och glukuronidering). Dess metaboliter elimineras via njurarna och gallan i ungefär lika stora delar.

Metabolism
(S)-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med (R)-enantiomeren. Den senares halveringstid i plasma är cirka 1 vecka.

Vid daglig administreringen av bikalutamid ackumuleras (R)-enantiomeren ca tiofaldigt i plasma som en följd av dess långa halveringstid.
Plasmakoncentrationer av R-enantiomeren vid steady state på ca 9 mikrogram/ml observerades vid en daglig administrering av 50 mg doser bikalutamid. Vid steady state svarar den mest aktiva R-enantiomeren, för 99 procent av de totala cirkulerande enantiomer erna.

Eliminering
I en klinisk studie var medelkoncentrationen av (R)-bikalutamid 4,9 µg/ml i sädesvätska hos män som fick bikalutamid 150 mg. Mängden bikalutamid som möjligen skulle kunna överföras till kvinnlig partner vid samlag är låg och beräknas möjligen genom extrapolering 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 lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns belägg för att (R)-enantiomeren elimineras långsammare från plasma hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bikalutamid är en potent antiandrogen och en “mixed function” oxidasenzyminducerare hos djur. Förändringar i målorganen, inklusive tumörinduktion hos djur, är relaterade till dessa effekter. Atrofi av sädesledarna är en förutsedd klasseffekt av antiandrogener och har observerats hos alla arter som undersökts (råtta och hund). Fullständig reversering av testikelatrofin sågs 24 veckor efter en 12-månadersstudie av dostoxicitet på råtta, men funktionell reversering var tydlig i reproduktionsstudier 7 veckor efter en fullföljd 11-veckors doseringsperiod. Förändringarna ses vid doser som liknar kliniska doser (0,6 till 2 gånger högre doser hos råtta och 3 till 7 gånger högre hos hundar). En period med nedsatt fertilitet eller infertilitet bör förutsättas när det gäller människa. Enzyminduktion har ej setts hos människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Povidon K 25
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

Dragering:

Opadry OY-S-9622 som består av:
Hypromellos 5 Cp (E464)
Titandioxid (E171)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminiumblister.
14, 28, 30, 90, 98, 100 tabletter i en kartong
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26401

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2009-03-27
Förnyat godkännande: 2014-01-21

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-14