

Bicalutamide Teva

R F

Teva

Filmdragerad tablett 150 mg

(vit, bikonvex, präglad med 'BCL' på ena sidan och slät på den andra sidan)

Antiandrogen

Aktiv substans:

Bikalutamid

ATC-kod:

L02BB03

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-06-13.

Indikationer

Bicalutamide Teva 150 mg tabletter är indicerat antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi eller strålbehandling vid lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt Farmakodynamik).

Bicalutamide Teva 150 mg som monoterapi är också indicerat för att behandla patienter med lokalt avancerad, icke-metastaserande prostatacancer för vilka kirurgisk kastrering eller annan medicinsk intervention inte bedöms lämplig eller acceptabel.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Bikalutamide Teva 150 mg är kontraindicerat för kvinnor och barn (se avsnitt Graviditet).

Samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid med Bicalutamide Teva är kontraindicerad (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Vuxna män inklusive äldre: En tablett 150 mg en gång dagligen. Bicalutamide Teva ska tas regelbundet i minst 2 år eller tills sjukdomen progredierar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Bikalutamid är kontraindicerat för användning hos barn (se avsnitt Kontraindikationer)

Varningar och försiktighet

Initiering av behandling skall ske under direkt överinseende av en specialist.

Bikalutamid metaboliseras i stor utsträckning 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. Bicalutamide Teva 150 mg skall därför användas med försiktighet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Regelbunden kontroll av leverfunktionen bör övervägas på grund av risken för leverförändringar. De flesta förändringar förväntas inträffa inom de första 6 månadernas bikalutamidbehandling.

Svåra leverförändringar och leversvikt har observerats i sällsynta fall med bikalutamid och dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Bikalutamidbehandlingen bör avbrytas om förändringarna är allvarliga.

Om patienten uppvisar sjukdomsprogression med objektiva mått och PSA-värdet är förhöjt, bör man överväga att avsluta behandlingen med bikalutamid.

Bikalutamid har visat sig hämma cytokrom P450 (CYP 3A4), därför skall försiktighet iakttas när det administreras tillsammans med läkemedel som främst metaboliseras av CYP 3A4 (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

I sällsynta fall har ljuskänslighetsreaktioner rapporterats för patienter som tar bikalutamid. Patienter ska uppmanas att undvika direkt exponering för starkt eller mycket solljus eller UV-ljus under behandlingen med bikalutamid och användning av solkräm kan övervägas. I fall där ljuskänslighetsreaktionen är mer långvarig och/eller svår ska lämplig symtomatisk behandling sättas in.

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 Interaktioner), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Bicalutamide Teva påbörjas.

Antiandrogen terapi kan orsaka morfologiska förändringar i spermier. Även om effekten av bikalutamid på spermiens morfologi inte har utvärderats och inga sådana förändringar har rapporterats hos patienter som fått bikalutamid bör patienter och/eller deras partner använda en adekvat preventivmetod under och 130 dagar efter behandling med Bicalutamide Teva.

Potentiering av effekter av kumarinantikoagulant har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med bikalutamid, vilket kan leda till ökad PT (protrombintid) och INR (International

Normalised Ratio). Vissa fall har associerats med blödningsrisk. Noggrann övervakning av PT/INR rekommenderas och en justering av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar).

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta hereditära tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

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

Interaktioner

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

Kliniska studier med antipyrin som en markör för cytokrom P₄₅₀ (CYP) har inte visat någon läkemedelsinteraktionspotential för bikalutamid, men den genomsnittliga exponeringen (AUC) för midazolam ökade med upp till 80 % efter samtidig administrering med bikalutamid i 28 dagar. Ökningen kan vara signifikant för läkemedel med ett smalt terapeutiskt index. Därför är samtidigt intag av terfenadin, astemizol och cisaprid kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer) och försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av bikalutamid med substanser som ciklosporin och

kalciumentagonister. Dosminskning kan krävas för dessa läkemedel, speciellt om det finns tecken på förstärkt effekt eller biverkning. När det gäller ciklosporin rekommenderas att plasmakoncentrationer och kliniskt tillstånd noggrant kontrolleras efter påbörjande eller avbrytande av bicalutamidbehandling.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av bicalutamid tillsammans med läkemedel som kan hämma oxidation av läkemedel, t ex cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt kan detta leda till förhöjda plasmakoncentrationer av bicalutamid vilket teoretiskt kan leda till fler biverkningar.

In vitro studier har visat att bicalutamid kan tränga undan warfarin (kumarinantikoagulantia) från dess proteinbindningsställen. Det har kommit rapporter om ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulanter när dessa administreras samtidigt med bicalutamid. Därför rekommenderas täta och regelbundna kontroller av PT/INR om bicalutamid ges till patienter som samtidigt tar kumarinantikoagulantia och justeringar av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Bicalutamide Teva 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 Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har enbart utförts på vuxna.

Graviditet

Bikalutamid är kontraindicerat för kvinnor och får inte ges under graviditet.

Amning

Bikalutamid är kontraindicerat vid amning.

Fertilitet

Reversibel nedsättning av hanars fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter). En period av låg fertilitet eller infertilitet bör förutsättas när det gäller män.

Trafik

Bikalutamid har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Det ska emellertid noteras att somnolens kan förekomma emellanåt. Alla patienter som drabbas av detta ska iaktta försiktighet.

Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$ till $\leq 1/1000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Frekvens av biverkningar

System/Organklass	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Minskad libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, sömnighet
Hjärtat	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Interaktioner)
Blodkärl	Vanliga	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ⁵ , (dödsfall har rapporterats)
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, gasbildning, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot,

		hypertransminasaemi ^{a1}
	Sällsynta	Leversvikt ² , dödsfall har rapporterats
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Alopeci, hirsutism/hårväxt, torr hud, pruritus,
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömhet i bröst ³
	Vanliga	Erektile dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Smärtor i bröstorgen, ödem
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

^a Leverförändringarna är sällan allvarliga och mycket ofta övergående. De försvinner eller förbättras med fortsatt behandling eller efter att behandlingen har upphört.

^b Majoriteten av patienterna som fått bicalutamid 150 mg som monoterapi har drabbats av gynekomasti och/eller bröstsmärta. I

studier ansågs dessa symtom vara allvarliga i upp till 5 % av patienterna. Gynekomansti försvinner kanske inte spontant efter avslutad behandling, särskilt inte efter långvarig behandling

^c På grund av de kodnings-konventioner som användes i EPC studierna var biverkningen "torr hud" kodad under termen "utslag". Separat frekvensangivelse kan därför inte bestämmas för 150 mg bikalutamid dosen, dock förutsätts samma frekvens som för 50 mg dosen.

^d Listad som en biverkning efter genomgång av data inhämtad efter marknadsföringen. Frekvensen har fastställts utifrån incidensen av rapporterade fall av leversvikt hos patienter som mottagit behandling med bikalutamid i de öppna 150 mg EPC studierna.

^e Listad som en biverkning efter genomgång av data inhämtad efter marknadsföringen. Frekvensen har fastställts 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 Varningar och försiktighet och Interaktioner).

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

uppmannas 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

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Bicalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan annan endokrin effekt. Det binder till vildtyp eller normal androgenreceptorn utan att aktivera genuttryck och hämmar således den androgena stimuleringen. Hämmningen leder till regression av prostatatumörer. Kliniskt kan behandlingsavbrott leda till antiandrogena abstinenssymtom hos en viss grupp av patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Bicalutamid 150 mg studerades vid behandling av patienter med lokaliserad (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avancerad (T3-T4, alla N, M0; T1-T2, N+, M0) icke-metastaserande prostatacancer i en kombinerad analys av tre placebokontrollerade, dubbel-blinda studier på 8113 patienter, där läkemedlet gavs som omedelbar

hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling (primärt extern strålning). Vid uppföljning efter i median 9,7 år observerades objektiv sjukdomsprogress hos 36,6% av alla bicalutamidbehandlade respektive 38,17% av alla placebobehandlade patienter.

En minskning i risken för objektiv sjukdomsprogression observerades hos de flesta patientgrupperna, men den var tydligast hos de med störst risk för sjukdomsprogression. Behandlande läkare kan därför besluta att den optimala medicinska behandlingen för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, framförallt vid insättning av adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan vara att avvakta med hormonell behandling till dess att tecken på sjukdomsprogression uppstår.

Ingen generell skillnad i överlevnad sågs vid uppföljning efter i median 9,7 år med 31,4 % mortalitet (RR=1,01; 95 % KI 0,94 till 1,09). Vid analys av olika behandlingsgrupper var dock vissa trender synliga.

Data över progressionsfri överlevnad och total överlevnad över tid baserad på Kaplan-Meier-beräkning för patienter med lokalt avancerad sjukdom finns i följande tabeller:

Tabell 2 Fördelning av patienter med lokalt avancerad sjukdom med sjukdomsprogression över tid per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Behandlings-arm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år

Expektans grupp (n=657)	Bikalutami d 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Strålbehan dling (n=305)	Bikalutami d 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikal pr ostatekto mi (n=171 9)	Bikalutami d 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabell 3 Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspo pulation	Behandli ngs-arm	Händelser (%) efter 3 år		Händelse r (%) efter 5 år	Händelse r (%) efter 7 år	Händelse r (%) efter 10 år
Expektan sgrupp (n=657)	Bikaluta mid 150 mg	14,2%		29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%		36,4%	53,7%	67,5%
Strålbeh andling (n=305)	Bikaluta mid 150 mg	8,2%		20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%		23,1%	38,1%	53,3%
		4,6%		10,0%	14,6%	22,4%

Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg					
	placebo	4,2%		8,7%	12,6%	20,2%

För patienter med lokaliserad sjukdom som får bikalutamid som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Det förekom ingen signifikant skillnad i total överlevnad hos patienter med lokaliserad sjukdom som fick bikalutamid som adjuvant behandling efter strålbehandling (HR = 0,98; 95 % CI 0,80–1,20) eller radikal prostatektomi (HR = 1,03; 95 % CI 0,85–1,25). Hos patienter med lokaliserad sjukdom som annars skulle ha blivit hanterade med exspektans, noterades också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatienter (HR = 1,15; 95 % CI 1,00–1,32). Detta gör att risk-nyttaprofilen för bikalutamid inte anses vara fördelaktig för patienter med lokaliserad sjukdom.

I ett separat program blev effekten av bikalutamid 150 mg för behandling av patienter med lokalt avancerad icke-metastaserad prostatacancer, för vilka omedelbar kastration indikerades, demonstrerat i en kombinerad analys av två studier med 480 tidigare obehandlade patienter med icke-metastaserad (M0) prostatacancer. Vid 56 % mortalitet och en medianuppföljningstid på 6,3 år fanns det ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan bikalutamid och kastration (HR = 1,05 [CI 0,81–1,36]); dock kunde likvärdighet av de två behandlingarna inte konkluderas statistiskt.

Kombinerad analys av två kliniska studier med 805 obehandlade patienter med metastaserad (M1) prostatacancer med mortalitet på 43 % visade att behandling med bicalutamid 150 mg är mindre effektivt än kastration med avseende på överlevnadstid (HR = 1,30; CI 1,04–1,65). Den uppskattade skillnaden är 42 dagar (6 veckor) medan medianöverlevnadstiden är 2 år.

Bicalutamid är ett racemat där den antiandrogena effekten finns nästan uteslutande hos R-enantiomeren.

Pediatrik population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet)

Farmakokinetik

Absorption

Bicalutamid absorberas väl efter oral administrering. Ingenting tyder på att födointag har någon kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten.

Distribution

Bicalutamid är höggradigt proteinbundet (racemat 96% (R) - enantiomer > 99%) och metaboliseras i stor utsträckning (via oxidation och glukuronidering): Metaboliterna elimineras via njurarna och gallan i ungefär lika stora proportioner.

Metabolism

S-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med R-formen, som har en halveringstid på cirka en vecka.

Vid daglig administrering av 150 mg bicalutamid ackumuleras (R) - enantiomeren ca 10-faldigt i plasma som en följd av dess långa halveringstid.

Steady state plasmakoncentrationer av (R) -enantiomeren av cirka 22 mikrogram / ml observeras under daglig administrering av 150 mg bicalutamid. Vid steady state står den övervägande aktiva (R) - enantiomeren för 99% av de totala cirkulerande enantiomererna.

Eliminering

I en klinisk studie var medelkoncentrationen av R-bicalutamid 4,9 mg/ml i sädesvätska hos män som fick 150mg bicalutamid.

Mängden bicalutamid som möjligen skulle kunna överföras till kvinnlig partner vid samlag är försumbar och beräknas 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 milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns bevis för att (R) -enantiomeren för patienter med gravt nedsatt leverfunktion elimineras långsammare från plasma.

Prekliniska uppgifter

Bicalutamid är en potent antiandrogen och en "mixed function" oxidasenzyminducerare hos djur. Målorganförändringar, inklusive tumörinduktion (Leydigceller, sköldkörtel, lever) hos djur är relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har inte observerats hos människa. Atrofi av sädeskanalerna är en förutsedd klasseffekt

av antiandrogener och har observerats hos alla arter som undersökts. Testikelatrofi återställdes 4 månader efter avslutad dosering i en 6 månaders studie på råtta (med doser på cirka 0,6 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg). Ingen återställning sågs vid 24 veckor efter avslutad dosering i en 12 månaders studie på råtta (med doser på cirka 0,9 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg). Efter 12 månader av upprepade dosering hos hundar (med doser på cirka 3 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg) var incidensen av testikelatrofi densamma hos behandlade hundar och kontrollhundar efter en återhämtningsperiod på 6 månader. I en fertilitetsstudie (med doser på cirka 0,6 gånger terapeutiska koncentrationer för människa vid den rekommenderade dosen 150 mg) hade hanråttor en ökad tid till framgångsrik parning omedelbart efter 11 veckors dosering; återställning sågs efter 7 veckor utan dosering.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 150 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 99,75 mg laktos.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Natriumlaurylsulfat
Laktosmonohydrat
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos
Polydextros
Titandioxid
Makrogol 4000

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mg (vit, bikonvex, präglad med 'BCL' på ena sidan och slät på den andra sidan)

30 tablett(er) blister, 877:94, F

100 tablett(er) blister, 516:49, F