

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamid Orion 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg bicalutamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 181 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella merkintä BCM 150.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Bicalutamid Orion 150 mg on tarkoitettu käytettäväksi joko monoterapiana tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä ja suuri sairauden etenemisen riski (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset miehet, myös iäkkäät*

Yksi 150 mg:n tabletti kerran päivässä aina samaan ajankohtaan päivästä (tavallisesti aamulla tai illalla).

Antotapa: Oraalinen. Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kera. Tabletit voidaan ottaa joko ruoan yhteydessä tai tyhjiin vatsaan.

Bicalutamid Orion 150 mg -tabletteja tulee käyttää säännöllisesti vähintään 2 vuoden ajan, tai kunnes tauti etenee.

*Pediatriset potilaat*

Bicalutamidi ei ole indisoitu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Bicalutamidin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ei ole kokemusta (ks. kohta 4.4).

*Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Lääkeaine saattaa kumuloitua potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Bikalutamidi on vasta-aiheinen naisille ja lapsille (ks. kohta 4.6).

Bikalutamidia ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa.

Bikalutamidi metaboloituu maksassa. Tutkimustulosten perusteella bikalutamidin eliminaatio saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja tämä saattaa johtaa bikalutamidin lisääntyneeseen kumuloitumiseen. Tämän takia bikalutamidin käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Säännöllinen maksan toiminnan seuraaminen on aiheellista mahdollisten maksan toiminnassa tapahtuvien muutosten toteamiseksi. Useimmat muutokset ovat odotettavissa 6 kuukauden kuluessa bikalutamidihoidon aloittamisesta.

Bikalutamidin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksan toiminnan häiriöitä ja maksan vajaatoimintaa. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Bikalutamidihoito tulee keskeyttää, jos maksamuutokset ovat vakavia.

Bikalutamidin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ei ole kokemusta. Bikalutamidia tulisi käyttää varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa. Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Bikalutamid Orion -hoito aloitetaan.

Sydänsairaiden potilaiden säännöllinen seuranta on suositeltavaa.

Jos potilaalla on todettu taudin objektiivinen eteneminen sekä kohonneet PSA-arvot, bikalutamidihoidon lopettamista tulisi harkita.

Bikalutamidin on osoitettu estävän sytokromi P450 (CYP3A4) -entsyymiä. Varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4:n välityksellä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Bikalutamidia käytävillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu valoherkkyysreaktioita. Potilaita on kehoitettava välttämään suoraa altistumista liialliselle auringonvalolle ja UV-valolle bikalutamidihoidon aikana, ja aurinkovoiteiden käyttöä voidaan harkita. Jos valoherkkyysreaktiot ovat pitkäaikaisia ja/tai vaikeita, on aloitettava sopiva oireenmukainen hoito.

Antiandrogeenihoido voi aiheuttaa morfologisia muutoksia siittiöissä. Vaikka bikalutamidin vaikutusta siittiöiden morfologiaan ei ole selvitetty eikä tällaisia muutoksia ole raportoitu bikalutamidia saaneilla potilailla, potilaiden ja/tai heidän kumppaneidensa on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja 130 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen.

Samanaikaisesti bikalutamidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kumariiniantikoagulantin vaikutusten tehostumista, joka saattaa pidentää protrombiiniaikaa ja suurentaa INR-arvoa. Joihinkin tapauksiin on liittynyt verenvuotoriski. Protrombiiniajan ja INR-arvon tarkkaa seuranta suositellaan

ja antikoagulanttiannoksen muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että bikalutamidin (R)-enantiomeeri on CYP 3A4-inhibiittori. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9:n, 2C19:n ja 2D6:n aktiivisuuteen.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin antipyriiniä markkerina sytokromi P450 (CYP) -aktiviteetin osoittamiseen, ei saatu näyttöä mahdollisista lääkeaineinteraktioista bikalutamidin kanssa, midatsolaamin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi jopa 80 %, kun sitä annettiin 28 päivän ajan bikalutamidin kanssa. Lääkeaineille, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, tällaisella lisäyksellä voi olla merkitystä. Tämän vuoksi terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin samanaikainen käyttö yhdessä bikalutamidin kanssa on vasta-aiheista (katso kohta 4.3). Varovaisuutta tulee noudattaa bikalutamidin sekä siklosporiinin ja kalsiumsalpaajien samanaikaisessa käytössä. Näiden lääkkeiden annoksen vähentäminen saattaa olla tarpeen, erityisesti jos havaitaan lääkkeen vaikutuksen voimistumista tai haittavaikutuksia. Siklosporiinia käytettäessä on suositeltavaa, että siklosporiinin konsentraatiota plasmassa ja potilaan kliinistä tilaa seurataan tarkasti, kun bikalutamidihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä bikalutamidia yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat estää lääkeaineiden hapettumista (oksideaatiota), kuten esim. simetidiinin tai ketokonatsolin kanssa. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bikalutamidipitoisuuden nousuun plasmassa, mikä teoreettisesti voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti bikalutamidin kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa bikalutamidia potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariiniantikoagulantteja, protrombiiniaikaa ja INR-arvoa seurataan tarkasti ja antikoagulanttiannoksen muuttamista harkitaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Bicalutamid Orion -valmisteen samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa käännyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (katso kohta 4.4).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Bikalutamidi on vasta-aiheinen naisille, eikä sitä saa antaa raskaana oleville tai imettäville äideille.

#### **Hedelmällisyys**

Eläinkokeissa on havaittu palautuvaa miehen hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). On odotettavissa, että miehillä hedelmällisyys heikkenee tai ilmenee hedelmättömyyttä tietyllä aikajaksolla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Bikalutamidi ei todennäköisesti heikennä ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. On kuitenkin huomattava, että huimausta ja uneliaisuutta voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Tällaisissa tapauksissa tulisi noudattaa varovaisuutta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Bikalutamidihoidon aikana on ilmennyt seuraavia haittavaikutuksia joko yksittäishoidossa tai yhdistelmähoitossa yhdessä LHRH-analogin kanssa.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos		Anemia			Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema ja urtikaria		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Sokeritauti, ruokahaluttomuus	Hyperglykemia		
Psykkiset häiriöt		Masennus, heikentynyt libido			
Hermosto		Huimaus, uneliaisuus, unettomuus			
Sydän					Sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöt, mukaan lukien PR- ja QT-aikojen pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), rytmihäiriöt ja epäspesifiset EKG-muutokset
Verisuonisto		Kuumat aallot			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>1</sup> (kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu), hengenahdistus		
Ruuansulatuselimistö		Vatsakipu, ummetus, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ilmavaivat	Suun kuivuminen	Oksentelu	
Maksa ja sappi		Maksatoksisuus, muutokset maksan		Maksan vajaatoiminta <sup>3</sup> (kuolemaan	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
		toiminnassa <sup>2</sup> (transaminaasien kohoaminen, kolestaasi ja keltaisuus)		johtaneita tapauksia on raportoitu)	
Iho ja ihon- alainen kudos	Ihottuma	Alopesia, hirsutismi, ihon kuivuminen <sup>4</sup> , kutina, hikoilu		Valoherkkyys- reaktiot	
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria	Nokturia		
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus <sup>5</sup> , gynekomastia <sup>5</sup>	Erektiohäiriöt, impotenssi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Rintakipu, turvotus, yleiset kivut, lantion seudun kivut, vilun tunne	Päänsärky, selkäkivut, niskakivut		
Tutkimukset		Painonnousu	Painonlasku		

<sup>1</sup>Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty interstitiaalisen keuhkokuumeen tapauksista, jotka raportoitiin 150 mg:n Early Prostate Cancer (EPC) -tutkimusten satunnaistetun hoitajakson aikana.

<sup>2</sup>Maksan muutokset olivat harvoin vakavia, useasti ohimeneviä ja palautuivat tai lievenivät, kun hoitoa jatkettiin tai kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.4).

<sup>3</sup>Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty niistä maksan vajaatoimintatapauksista, joita havaittiin potilailla, jotka saivat bikalutamidia 150 mg:n annoksella, EPC-tutkimusten open label -tutkimushaarassa.

<sup>4</sup>EPC-tutkimuksessa käytetyn koodauskäytännön vuoksi haittavaikutus ”ihon kuivuminen” on koodattu COSTART-termin mukaisesti ”ihottumaksi”. Tämän takia ei esiintyvyyttä voida määrittää bikalutamidin 150 mg:n vahvuudelle, mutta se oletetaan olevan sama kuin bikalutamidin 50 mg:n vahvuudella.

<sup>5</sup>Suurimmalla osalla potilaista, jotka käyttävät 150 mg bikalutamidia yksittäishoitona, ilmenee gynekomastiaa ja/tai rintakipua. Tutkimuksissa oireet olivat vaikeita 5 %:lla potilaista. Gynekomastia ei välttämättä lieviy spontaanisti, vaikka hoito lopetettaisiin, etenkin jos kyseessä on ollut pitkäaikainen hoito.

Pidentynyt protrombiiniaika / suurentunut INR-arvo: bikalutamidin ja kumariiniantikoagulanttien vuorovaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Koska bikalutamidi on anilidi-ryhmään kuuluva yhdiste, methemoglobinemialle on olemassa teoreettinen riski. Eläimissä on todettu methemoglobinemiaa yliannostuksen jälkeen. Näin ollen potilas, jolla on akuutti intoksikaatio, saattaa olla syanoottinen. Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoito on oireenmukaista. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska bikalutamidi on suureksi osaksi proteiineihin sitoutuneena eikä erity muuttumattomana virtsaan. Normaali yleishoito, johon kuuluu usein toistuva keskeisten elintoimintojen tarkkailu, on paikallaan.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antiandrogenit, ATC koodi: L02BB03

Bikalutamidi on ei-steroidaalinen antiandrogeni, eikä sillä ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja inhiboi näin androgeeni-stimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on seurausta tästä inhibitiosta. Bikalutamidilla on vähäinen affiniteetti SHBG:hen, mutta on epätodennäköistä, että tällä olisi kliinistä merkitystä. Bikalutamidi-hoidon lopettaminen voi joillakin potilailla johtaa antiandrogen withdrawal -vaikutukseen.

Bikalutamidi on rasemaatti, jossa pääosin R-enantiomeerilla on antiandrogeninen aktiivisuus.

Bikalutamidi 150 mg -valmistetta tutkittiin sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallinen (T1-T2, N0 tai NX, M0) tai paikallisesti levinnyt (T3-T4, N, M0; T1-T2, N+, M0) ei-metastasoitunut eturauhassyöpä kolmen plasebokontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen yhdistetyssä analyysissä.

Tutkimukseen osallistui kaiken kaikkiaan 8 113 potilasta, joille bikalutamidia annosteltiin ensivaiheen hormonaalisena hoitona tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona (ensisijaisesti ulkoinen sädehoito). Kun seuranta oli kestänyt keskimäärin 9,7 vuotta, sairaus oli objektiivisesti katsottuna lähtenyt etenemään 36,6 %:lla bikalutamidi-ryhmän ja 38,17 %:lla lumeryhmän potilaista.

Objektiivinen sairauden etenemisen riskin aleneminen havaittiin useimmissa potilasryhmissä, mutta se oli selkein potilailla, joilla oli suurin sairauden etenemisen riski. Tämän vuoksi lääkärit saattavat päätyä ratkaisuun, että paras mahdollinen hoitostrategia saattaa potilaalle, jolla on pieni sairauden etenemisen riski - erityisesti eturauhasen poistoleikkauksen jälkeisessä liitännäishoidossa - olla hormonaalisen hoidon lykkääminen siihen asti, kunnes potilaalle ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Yleiseen eloonjäämiseen liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 9,7 vuoden seurannan kohdalla kuolleisuuden ollessa 31,4 % (riskisuhde [HR] = 1,01; 95 % luottamusväli [CI]=0,94–1,09). Tietetyt suuntaukset olivat kuitenkin ilmeisiä tutkittavissa alaryhmäanalyyseissa.

Perustuen Kaplan-Meier-arvioihin on seuraavissa taulukoissa yhteenveto etenemisvapaasta ja yleisestä eloonjäämisestä suhteessa aikaan potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt sairaus:

**Taulukko 1** Niiden potilaiden osuus hoidon määrittelemissä alaryhmissä, joilla ajan myötä edennyt paikallisesti levinnyt sairaus

Analyysi-ryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Bikalutamidi 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Lumelääke	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Sädehoito (n=305)	Bikalutamidi 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Lumelääke	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Bikalutamidi 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Lumelääke	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

**Taulukko 2** Hoidon määrittelemien alaryhmien yleinen eloonjääminen paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä

Analyysi-ryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Bikalutamidi 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Lumelääke	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Sädehoito (n=305)	Bikalutamidi 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Lumelääke	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Bikalutamidi 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Lumelääke	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja jotka käyttivät bikalutamidi-monoterapiaa, ei havaittu merkitsevää eroa sairauden etenemisvapaassa eloonjäämisessä. Em. potilailla, joiden sairautta olisi muutoin hallittu aktiivisella seurannalla, havaittiin myös eloonjäämisen vähenemiseen viittaava suuntaus lumeryhmän potilaisiin verrattuna (HR=1,15; 95 % CI = 1,00–1,32). Tämän vuoksi bikalutamidin hyöty-riski-profiilia ei tällä potilasryhmällä voida pitää suotuisana.

Bikalutamidi 150 mg:aa on verrattu kastratioon kahdessa tutkimuksessa 480 potilaalla (T3-T4, NX-N0-N1, M0). Kuolleisuuden ollessa 56 % bikalutamidi 150 mg-hoidon ja kastration välille ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa mitattaessa eloonjäämistä tai aikaa taudin etenemiseen keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 6,3 vuotta.

Kastratiopotilaisiin verrattuna bikalutamidi 150 mg-hoitoa saaneiden potilaiden seksuaalinen halukkuus (p=0,029) ja fyysinen suorituskyky (p=0,046) todettiin suuremmaksi.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Bikalutamidi absorboituu hyvin peroraalisen annon jälkeen. Ruoalla ei ole todettu olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

(S)-enantiomeeri poistuu elimistöstä nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka puoliintumisaika plasmassa on noin 1 viikko.

Pitkäaikaishoidossa bikalutamidin (R)-enantiomeerin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kymmenkertaisia verrattuna bikalutamidi 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen mitattuna.

Annosteltaessa bikalutamidia 150 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin steady state -pitoisuudeksi plasmassa noin 22 mikrog/ml ja tasapainotilanne saavutetaan pitkstä puoliintumisajasta johtuen noin kuukauden bikalutamidihoidon jälkeen.

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokinetiikkaan. On osoitettu, että potilailla joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, (R)-enantiomeerin eliminaatio plasmasta on hidastunut.

Bikalutamidi on huomattavassa määrin proteiineihin sitoutuneena (rasemaatti 96 %, (R)-enantiomeeri > 99 %) ja metaboloituu suurelta osin (oksidation ja glukuronidation kautta). Sen metaboliitit poistuvat munuaisten kautta ja sapen mukana suunnilleen yhtä suuressa määrin.

Miehillä, jotka kliinisessä kokeessa saivat bikalutamidia 150 mg, (R)-enantiomeerin pitoisuudeksi siemennesteessä mitattiin 4,9 mikrog/ml. Bikalutamidin määrä, joka yhdynnän yhteydessä mahdollisesti siirtyy naiselle, on pieni, vastaten määrältään noin 0,3 mikrog/kg. Määrä on pienempi, kuin mitä tarvitaan aiheuttamaan muutoksia koe-eläinten jälkeläisissä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä ja ihmisillä bikalutamidi on androgeenireseptorin antagonisti. Bikalutamidin pääasiallinen sekundaarinen farmakologinen vaikutus on CYP 450-riippuvaisten mixed function -oksidiasientsyymien induktio maksassa. Ihmisillä ei ole todettu entsyymi-induktiota. Eläinten kohde-elimissä havaitut muutokset johtuvat selkeästi bikalutamidin primääreistä ja sekundaarisista farmakologisista ominaisuuksista. Tällaisia ovat androgeeneista riippuvaisten kudosten surkastuminen; kilpirauhasen follikulaariset adenoomat; maksan ja Leydig-solujen hyperplasiat ja neoplasiat tai pahanlaatuiset kasvaimet; miespuolisten sikiöiden sukupuolisen erilaistumisen häiriöt; miesten hedelmällisyyden palautuva menetys. Genotoksisuustutkimuksissa bikalutamidilla ei ole havaittu mutageenistä potentiaalia. Millään prekliinisten tutkimusten haittavaikutuslöydöksillä ei katsota olevan merkitystä pitkälle edennyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Krospondoni

Povidoni K-29/32

Magnesiumstearaatti

Natriumlauryylisulfaatti

#### Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Titaanidioksidi (E 171)



## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200, 280 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PE/PVDC/Al folio)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

22625

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. tammikuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. tammikuuta 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.1.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamid Orion 150 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 150 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 181 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, konvex filmdragerad tablett med märkningen BCM 150 på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bicalutamid Orion 150 mg är avsett som antingen monoterapi eller tilläggsbehandling med prostatektomi eller strålbehandling för patienter med lokalt avancerad prostatacancer och en stor risk för progression av sjukdomen (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### *Vuxna män, även äldre*

En 150 mg tablett en gång per dag, alltid vid samma tidpunkt (vanligtvis på morgonen eller på kvällen).

Administreringsätt: Oralt. Tabletterna ska sväljas hela och med vätska. Tabletterna kan intas antingen med föda eller på tom mage.

Bicalutamid Orion 150 mg tabletter ska användas regelbundet i minst 2 år, eller tills sjukdomen framskrider.

##### *Pediatrisk population*

Bicalutamid är inte indicerat för barn eller unga under 18 år.

##### *Njursvikt*

Dosen behöver inte justeras skilt för njursviktpatienter. Erfarenhet saknas av användning av bicalutamid hos patienter med svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

##### *Leversvikt*

Dosen behöver inte justeras skilt för patienter med mild leversvikt.

Läkemedlet kan kumuleras hos patienter med medelsvår eller svår leversvikt (se avsnitt 4.4).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Bikalutamid är kontraindicerat för kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).

Bikalutamid får inte administreras samtidigt med terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen ska inledas under övervakning av en specialläkare.

Bikalutamid metaboliseras i levern. Forskningsdata tyder på att elimineringen av bikalutamid kan vara långsammare hos patienter med svår leversvikt, och detta kan leda till ökad kumulering av bikalutamid. Därför ska försiktighet iakttagas vid användning av bikalutamid hos patienter med medelsvår eller svår leversvikt.

Regelbunden kontroll av leverfunktionen är motiverat för att konstatera eventuella förändringar i leverns funktion. De flesta förändringarna kan förväntas inom 6 månader efter inledande av bikalutamidbehandlingen.

I samband med användning av bikalutamid har det i sällsynta fall rapporterats allvarliga störningar i leverfunktionen och leversvikt. Även dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Bikalutamidbehandling ska avbrytas om förändringarna i levern är allvarliga.

Erfarenhet saknas av användning av bikalutamid hos patienter med svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min). Bikalutamid bör användas försiktigt om patienten lider av njursvikt.

Androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-tiden. Före Bicalutamid Orion-behandling inleds, bör läkare utvärdera nytta-riskförhållandet med avseende på risken för *torsades de pointes* hos patienter med konstaterad förlängd QT-tid eller dess riskfaktorer samt hos patienter som samtidigt får läkemedel som eventuellt förlänger QT-tiden (se avsnitt 4.5).

Regelbunden övervakning av patienter med hjärtsjukdomar rekommenderas.

Avslutande av bikalutamidbehandling bör övervägas om objektiv progression av sjukdomen och förhöjda PSA-värden konstateras hos en patient.

Bikalutamid har visats hämma CYP3A4-enzymet av cytokrom P450. Försiktighet ska iakttagas vid samtidig användning av läkemedel som främst metaboliseras genom CYP3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

I sällsynta fall har det rapporterats ljuskänslighetsreaktioner hos patienter som använder bikalutamid. Patienterna ska uppmanas att undvika direkt exponering för överflödigt solljus och UV-ljus under bikalutamidbehandling, och användning av solkrämer kan övervägas. Om ljuskänslighetsreaktionerna är långvariga och/eller svåra, ska lämplig symptomatisk behandling inledas.

Antiandrogenbehandling kan orsaka morfologiska förändringar hos spermier. Trots att effekten av bikalutamid på morfologin av spermier inte har utretts och att dessa förändringar inte har rapporterats hos patienter som fått bikalutamid, ska patienterna och/eller deras partner använda tillräcklig kontraception under behandlingen och i 130 dygn efter avslutad behandling.

Förstärkt effekt av kumarinantikoagulantia har rapporterats hos patienter som samtidigt får bikalutamidbehandling, och detta kan förlänga protrombintiden och höja INR-värdet. Vissa fall har förknippats med en blödningsrisk. Noggrann övervakning av protrombintiden och INR-värdet rekommenderas, och ändring av antikoagulantdosen ska övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### Hjälpämnen

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

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I *in vitro*-studier har det påvisats att (R)-enantiomeren av bicalutamid är en CYP3A4-hämmare. Den har också en lindrig hämmande effekt på aktiviteten av CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6.

Trots att eventuella läkemedelsinteraktioner med bicalutamid inte kunde påvisas i kliniska studier, där man använde antipyryn som en markör för aktiviteten av cytokrom P450 (CYP), ökade den totala exponeringen (AUC) för midazolam med upp till 80 % när det administrerades i 28 dagar med bicalutamid. Detta tillägg kan ha en betydelse för läkemedel med smalt terapeutiskt index. Därför är samtidig användning av terfenadin, astemizol och cisaprid med bicalutamid kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av bicalutamid samt ciklosporin och kalciumantagonister. En dosminskning av dessa läkemedel kan vara nödvändig, särskilt om förstärkt effekt eller biverkningar av läkemedlet iaktas. Vid användning av ciklosporin rekommenderas det att plasmakoncentrationen av ciklosporin och patientens kliniska tillstånd övervakas noga när bicalutamidbehandling inleds eller avslutas.

Försiktighet ska iaktas vid användning av bicalutamid tillsammans med läkemedel som kan hämma oxidation av läkemedel, såsom t.ex. cimetidin eller ketokonazol. Teoretiskt sett kan samtidig användning leda till förhöjda bicalutamidhalter i plasma, vilket i teorin kan leda till flera biverkningar.

*In vitro*-studier har visat att bicalutamid kan tränga undan kumarinantikoagulanterna, warfarin, från dess proteinbindningsställe. En ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulantia har rapporterats när de administreras samtidigt med bicalutamid. Därför rekommenderas det att man vid administrering av bicalutamid till patienter, som samtidigt får kumarinantikoagulantia, noga övervakar protrombintiden och INR-värdet och att justering av antikoagulantdosen övervägs (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Eftersom androgendprivationsterapi kan förlänga QT-tiden, bör samtidig användning av Bicalutamid Orion med läkemedel som förlänger QT-tiden eller kan orsaka *torsades de pointes*, såsom antiarytmika ur grupp IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller grupp III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv., övervägas noga (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Bicalutamid är kontraindicerat för kvinnor, och får inte ges till gravida kvinnor eller ammande mödrar.

### Fertilitet

I djurförsök har man iakttagit reversibelt försvagande av manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Det kan förväntas att fertiliteten hos män försvagas eller att infertilitet uppträder under en viss period.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Det är osannolikt att bicalutamid försvagar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Det ska ändå beaktas att yrsel och sömnhet kan förekomma (se avsnitt 4.8). I dessa fall bör försiktighet iaktas.

## **4.8 Biverkningar**

Under bicalutamidbehandling har följande biverkningar uppträtt antingen vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med en LHRH-analog.

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet		Anemi			Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria		
Metabolism och nutrition		Diabetes, aptitlöshet	Hyperglykemi		
Psykiska störningar		Depression, försvagad libido			
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, sömnhet, sömnlöshet			
Hjärtat					Hjärtsvikt, retledningsstörningar, inklusive förlängd PR- och QT-tid (se avsnitt 4.4 och 4.5), arytmier och icke-specifika EKG-förändringar
Blodkärl		Värmevallningar			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom <sup>1</sup> (dödliga fall har rapporterats), andnöd		
Magtarmkanalen		Buksmärta, förstoppning, diarré, illamående, dyspepsi, gasbesvär	Muntorrhet	Kräkningar	
Lever och gallvägar		Levertoxicitet, förändringar i leverns funktion <sup>2</sup> (förhöjda transaminasvärden, kolestas och gulsot)		Leversvikt <sup>3</sup> (dödliga fall har rapporterats)	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Alopeci, hirsutism, hudtorrhet <sup>4</sup> , klåda, svettning		Ljuskänslighetsreaktioner	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar		Hematuri	Nokturi		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ömma bröst <sup>5</sup> , gynekomasti <sup>5</sup>	Erektildysfunktion, impotens			
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Kraftlöshet	Bröstmärta, svullnad, allmän smärta, smärta i bäckenområdet, köldkänsla	Huvudvärk, ryggsmärta, nacksmärta		
Undersökningar		Viktökning	Viktminskning		

<sup>1</sup>Uppträtt som biverkningar under uppföljningen efter marknadsinträdet. Prevalensen har bestämts utgående från interstitiella pneumonifall, som rapporterades under den randomiserade behandlingsperioden i 150 mg Early Prostate Cancer-studierna (EPC).

<sup>2</sup>Leverförändringarna var sällan allvarliga, ofta reversibla, och korrigerades eller lindrades när behandlingen fortsattes eller avslutades (se avsnitt 4.4).

<sup>3</sup>Uppträtt som biverkningar under uppföljningen efter marknadsinträdet. Prevalensen har bestämts utgående från de leversviktsfall som iaktogs hos patienter som fick bicalutamid med en dos på 150 mg i EPC-studiernas open label-forskningsgren.

<sup>4</sup>På grund av kodningspraxisen i EPC-studien har biverkningen ”hudtorrhet” kodats som ”hudutslag” i enlighet med COSTART-termen. Därför kan prevalensen inte bestämmas för 150 mg bicalutamid, men den antas vara densamma som med 50 mg bicalutamid.

<sup>5</sup>Gynekomasti och/eller bröstsmärta uppträder hos största delen av patienterna som använder 150 mg bicalutamid som monoterapi. I studier har symptomen varit svåra hos 5 % av patienterna. Gynekomasti lindras inte nödvändigtvis spontant även om behandlingen avslutas, särskilt om det har varit fråga om en långvarig behandling.

Förlängd protrombintid / förhöjt INR-värde: interaktioner mellan bicalutamid och kumarinantikoagulantia har rapporterats under uppföljningen efter marknadsinträdet (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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoseringsfall har inte rapporterats. Eftersom bicalutamid är en förening som tillhör anilidgruppen, finns det en teoretisk risk för methemoglobinemi. Methemoglobinemi har konstaterats hos djur efter en överdosering. Därmed kan en patient med akut intoxikation vara cyanotisk. En specifik antidot finns inte; behandlingen är symptomatisk. Dialys hjälper osannolikt, eftersom bicalutamid till stor del

är bunden till proteiner och utsöndras inte oförändrad i urinen. Normal behandling med frekvent upprepad övervakning av vitala funktioner rekommenderas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener, ATC-kod: L02BB03

Bikalutamid är ett icke-steroidalt antiandrogen, och har ingen annan endokrin aktivitet. Den binder sig till androgenreceptorer utan att aktivera genexpression och hämmar därmed androgenstimulering. Regression av prostatatumörer är en följd av denna hämning. Bikalutamid har en svag affinitet för SHBG, men det är osannolikt att detta har någon klinisk betydelse. Avslutande av bikalutamidbehandling kan hos vissa patienter leda till antiandrogena abstinenssymptom.

Bikalutamid är ett racemat, där huvudsakligen R-enantiomeren har antiandrogen aktivitet.

Bikalutamid 150 mg studerades vid behandlingen av patienter med lokal (T1–T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avancerad (T3–T4, N, M0; T1–T2, N+, M0) icke-metastaserad prostatacancer i en kombinerad analys av tre placebokontrollerade, dubbelblinda studier.

I studierna deltog allt som allt 8 113 patienter som gavs bikalutamid som primär hormonbehandling eller som tilläggsbehandling med prostatektomi eller strålbehandling (primärt extern strålning). När uppföljningen hade varat i genomsnitt i 9,7 år, observerades en objektiv sjukdomsprogress på 36,6 % i bikalutamidgruppen och 38,17 % i placebogruppen.

En objektiv sänkning av risken för sjukdomsprogress iaktogs i de flesta patientgrupperna, men var tydligast hos patienter med den största risken för sjukdomsprogress. Därför kan läkarna besluta att den bästa möjliga behandlingsstrategin för en patient med liten risk för sjukdomsprogress – särskilt vid tilläggsbehandling efter prostatektomi – vara uppskjutande av hormonbehandlingen tills patienten visar tecken på sjukdomsprogress.

Ingen generell skillnad i överlevnad sågs vid uppföljning efter i genomsnitt 9,7 år med 31,4 % mortalitet (riskförhållande [HR] = 1,01; 95-procentigt konfidensintervall [CI] 0,94–1,09). Vissa tendenser var dock uppenbar i undersökande subgruppsanalyser.

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

**Tabell 1** Fördelning av patienter med lokalt avancerad sjukdom med sjukdomsprogression över tid per behandlingsgrupp

Analysgrupp	Behandlingsgrupp	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Aktiv uppföljning (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strålbehandling (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Prostatektomi (n=1 719)	Bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %

	Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %
--	---------	--------	--------	--------	--------

**Tabell 2** Total överlevnad vid lokalt avancerad prostatacancer per behandlingsgrupp

Analysgrupp	Behandlingsgrupp	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Aktiv uppföljning (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Strålbehandling (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Prostatektomi (n=1 719)	Bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Ingen signifikant skillnad iaktogs i progressionsfri överlevnad hos patienter som hade en lokal sjukdom och som använde bikalutamidmonoterapi. Hos ovannämnda patienter, vars sjukdom annars skulle ha kontrollerats genom aktiv uppföljning, iaktogs även en trend av minskad överlevnad jämfört med patienter i placebogrupper (HR=1,15; 95 % CI = 1,00–1,32). Detta gör att risk-nyttaprofilen för bikalutamid inte anses vara fördelaktig för denna patientgrupp.

150 mg bikalutamid har jämförts med kastration i två studier omfattande 480 patienter (T3–T4, NX–N0–N1, M0). Vid 56-procentig mortalitet, och en genomsnittlig uppföljningstid på 6,3 år, erhöles det ingen statistiskt signifikant skillnad mellan bikalutamid 150 mg-behandling och kastration vid uppmätningen av överlevnad eller tiden för sjukdomsprogress.

Jämfört med kastrationspatienter konstaterades den sexuella lusten ( $p=0,029$ ) och den fysiska prestationsförmågan ( $p=0,046$ ) vara större hos patienter som behandlades med 150 mg bikalutamid.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bikalutamid absorberas väl efter peroral administrering. Föda konstaterades inte ha någon kliniskt signifikant effekt på biotillgängligheten.

(S)-enantiomeren elimineras från kroppen snabbare än (R)-enantiomeren, vars halveringstid i plasma är ca en vecka.

Vid långtidsbehandling är de maximala plasmakoncentrationerna av (R)-enantiomeren av bikalutamid ca 10-faldiga jämfört med koncentrationerna som uppmäts efter en engångsdos 150 mg bikalutamid.

Vid administrering av 150 mg bikalutamid dagligen erhålls en jämviktskoncentration för (R)-enantiomeren i plasma på ca 22 mikrog/ml och jämvikten uppnås på grund av den långa halveringstiden efter ca en månads bikalutamidbehandling.

Ålder, njursvikt eller mild eller medelsvår leversvikt påverkar inte farmakokinetiken av (R)-enantiomeren. Det har påvisats att elimineringen av (R)-enantiomeren ur plasma är fördröjd hos patienter med svår leversvikt.

Bikalutamid är till en avsevärd grad bunden till proteiner (racemat 96 %, (R)-enantiomer > 99 %) och metaboliseras till stor del (genom oxidation och glukuronidering). Dess metaboliter elimineras via njurarna och i ungefär lika stor utsträckning med galla.



(R)-enantiomerhalten i sädesvätska uppmättes vara 4,9 mikrog/ml hos män som fick 150 mg bicalutamid i ett kliniskt test. Mängden bicalutamid som eventuellt överförs till kvinnan vid samlag är liten och motsvarar till sin mängd ca 0,3 mikrog/kg. Mängden är mindre än vad som krävs för att orsaka förändringar hos avkomman av försöksdjur.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bicalutamid är en androgenreceptorantagonist hos djur och människa. Den huvudsakliga sekundära farmakologiska effekten av bicalutamid är inducering av CYP450-beroende mixed function-oxidaszymer i levern. Enzyminducering har inte konstaterats hos människa. Förändringarna som iakttagits i målorganen hos djur beror tydligt på de primära och sekundära farmakologiska egenskaperna av bicalutamid. Dessa förändringar är atrofi av androgenberoende vävnader; follikulära adenom i sköldkörteln; hyperplasier och neoplasier av levern och Leydigcellerna eller maligna tumörer; störningar i könsdifferentieringen hos manliga foster; reversibel förlust av manlig fertilitet. I gentoxicitetsstudier har bicalutamid inte iakttagits ha mutagen potential. Inga biverkningsfynd i prekliniska studier anses ha en betydelse för behandlingen av patienter med långt avancerad prostatacancer.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Krospovidon  
Povidon K-29/32  
Magnesiumstearat  
Natriumlaurilsulfat

#### Filmdragering

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Makrogol 4 000  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

5 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200, 280 tabletter i blisterförpackning (PVC-/PE-/PVDC-/Al-folie).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

22625

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12 januari 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 7 januari 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.1.2021