

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamid Orion 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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 tyhjään vatsaan.

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

Pediatriiset 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 vakava 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 vakava 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 kärkein 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.

Antiandrogeenihoito 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).

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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) -aktiiviteetin 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 (oksidatiota), 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 kumariinantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariinantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti bikalutamidin kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa bikalutamidia potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariinantikoagulantteja, 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 koneiden käyttökykyyn

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 yhdistelmähoidossa 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 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		
Psyykkiset 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 ¹ (kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu), hengenahdistus		
Ruuansulatuselimistö		Vatsakipu, ummetus, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ilmavaivat	Suun kuivuminen	Oksentelu	
Maksa ja sappi		Maksatoksisuus, muutokset maksan toiminnassa ² (transaminaasien kohoaminen, kolestaasi ja		Maksan vajaatoiminta ³ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
		keltaisuus)			
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma	Alopesia, hirsutismi, ihon kuivuminen ⁴ , kutina, hikoilu		Valoherkkyysoireet	
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria	Nokturia		
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen arkuus ⁵ , gynekomastia ⁵	Erektiohäiriöt, impotenssi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Rintakipu, turvotus, yleiset kivut, lantion seudun kivut, vilun tunne	Päänsärky, selkävaikeus, niskakivut		
Tutkimukset		Painonnousu	Painonlasku		

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

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

³Ilmennyt 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.

⁴EPC-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.

⁵Suurimmalla osalla potilaista, jotka käyttävät 150 mg bikalutamidia yksittäishoitona, ilmenee gynekomastiaa ja/tai rintakipua. Tutkimuksissa oireet olivat vaikeita 5 %:lla potilaista. Gynekomastia ei välttämättä lieydy 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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.

Tutkimuksiin 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). Tiedetyt suuntaukset olivat kuitenkin ilmeisiä tutkittavissa alaryhmäanalyysissä.

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 määrittelemässä alaryhmissä, joilla ajan myötä edennyt paikallisesti levinnyt sairaus

Analyysiryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen	Bikalutamidi	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %

seuranta (n=657)	150 mg				
	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 merkittävää 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 kastraatioon kahdessa tutkimuksessa 480 potilaalla (T3-T4, NX-N0-N1, M0). Kuolleisuuden ollessa 56 % bikalutamidi 150 mg-hoidon ja kastration välille ei saatu tilastollisesti merkittävää 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 merkittävää 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 pitkästä 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 (oksideation ja glukuronidaation 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 yhdyntän 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 antagonistti. Bikalutamidin pääasiallinen sekundaarinen farmakologinen vaikutus on CYP 450-riippuvaisten mixed function -oksideasientsyymien 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. Geenitoksisuustutkimuksissa bikalutamidilla ei ole havaittu mutageenistä potentiaalia. Millään prekliinisten tutkimusten hättävaiikutuslöydöksillä ei katsota olevan merkitystä pitkälle edennyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Povidoni K-29/32

Magnesiumstearaatti

Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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/Alfolio)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

4.5.2018