

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamide Bluefish 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg bicalutamidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 188,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 10,5 mm ja joiden yhdellä puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Bicalutamide Bluefish 150 mg on tarkoitettu myös paikallisesti levinneen, metastasoitumattoman eturauhassyövän hoitoon sellaisille potilaille, joille kirurgisen kastraation tai muun lääketieteellisen intervention ei katsota olevan sopiva tai hyväksyttävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet, myös iäkkäät: Annostus on yksi 150 mg tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa.

Bicalutamidia pitäisi käyttää ainakin kaksi vuotta jatkuvasti tai kunnes tauti etenee.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta: Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lääkeaineen kumuloituminen voi lisääntyä keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Bicalutamidin käyttö on vasta-aiheista lasten hoitoon (ks. kohta 4.3).

Antotapa
Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bikalutamidi on vasta-aiheinen naisilla ja lapsilla (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin anto bikalutamidin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoito on aloitettava erikoislääkärin toimesta.

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

Säännöllinen maksan toiminnan seuraaminen on aiheellista mahdollisten maksamuutosten toteamiseksi. Suurinman osan muutoksista odotetaan tapahtuvan kuuden ensimmäisen bikalutamidihoitokuukauden aikana.

Bikalutamidin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksamuutoksia ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Bikalutamidihoito tulee keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Bikalutamide Bluefish 150 mg -hoidon keskeyttämistä pitäisi harkita potilailla, joiden tauti osoittaa etenemisen merkkejä ja joiden PSA-arvot kohoavat.

Bikalutamidin on todettu estävän sytokromi P450 (CYP3A4):n toimintaa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa annettaessa valmistetta yhdessä pääasiallisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Bikalutamidia käyttävillä 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.

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 (ks. kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin bikalutamidihoito aloitetaan.

Bikalutamide Bluefish 150 mg sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Antiandrogeenihoito voi aiheuttaa siittiöihin morfologisia muutoksia. Bikalutamidin vaikutusta siittiöiden morfologiaan ei ole tutkittu eikä bikalutamiditabletteja käyttäneillä potilailla ole raportoitu tällaisia

muutoksia, mutta potilaiden ja/tai heidän kumppaniensa on käytettävä riittävää ehkäisyä bikalutamidihoidon aikana ja 130 vuorokauden ajan hoidon 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 seurantaa suositellaan ja antikoagulanttiansiannon muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 150 mg tabletti, eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että R-bikalutamidi on CYP 3A4 -estäjä. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9-, 2C19- ja 2D6 -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. Sellaisenaan samanaikainen terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava kun bikalutamidia annetaan samanaikaisesti siklosporiinin ja kalsiumkanavan salpaajien kanssa.

Näiden lääkkeiden annostusta täytyy ehkä pienentää eritoten, jos lääkkeen teho lisääntyy tai aiheuttaa haittavaikutuksia. Siklosporiinin osalta suositellaan sen plasmapitoisuuksien ja potilaan kliinisen tilan seuraamista bikalutamidihoidon aloittamisen tai lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava kun bikalutamidia määrätään muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat estää lääkkeen oksidaatiota, esim. simetidiiniä tai ketokonatsolia. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bikalutamidin plasmakonsentraatioiden nousuun ja teoreettisesti haittavaikutusten lisääntymiseen.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, proteiinin sitoutumiskohdistaan. Varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien vaikutuksen on ilmoitettu suurentuneen, kun niitä on annettu samanaikaisesti bikalutamidin kanssa. Siksi on suositeltavaa, että protrombiiniaikaa ja INR-arvoa seurataan tarkkaan ja antikoagulanttiansiannon muuttamista harkitaan, jos bikalutamidia annetaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariiniantikoagulantteja (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys

Raskaus

Bikalutamidi on vasta-aiheista naisilla eikä sitä saa antaa raskaana oleville naisille.

Imetys

Bikalutamidi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

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 kykyä ajaa autolla tai hallita koneita. Kuitenkin, tulee ottaa huomioon, että uneliaisuutta saattaa joskus esiintyä. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä osiossa haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti: 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). :

Taulukko 1 Haittavaikutusten esiintymistiheys

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
Sydän	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ^c (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatskipu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltatauti, hypertransaminasemia ^a
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^d (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiustenlähtö, hirsutismi/hiusten tai karvojen uudelleen kasvu, ihon kuivuminen ^c , kutina
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ^b
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus
	Yleinen	Rintakivut, turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Painonnousu

^aMuutokset maksan toiminnassa ovat harvoin vakavia. Ne olivat yleensä ohimeneviä ja palautuivat tai vähenivät hoidon jatkuessa tai kun hoito keskeytettiin.

^bSuurin osa bikalutamidi 150 mg tabletteja monoterapiana saavista potilaista saa gynekomastiaa ja/tai rintojen arkuutta ja noin 5 %:lla potilaista näiden oireiden on todettu olevan vakavia. Gynekomastia ei välttämättä parane omaehtoisesti hoidon loppuessa etenkin pitkittyneen hoidon jälkeen.

^cEPC tutkimuksessa käytetyn koodauskäytännön vuoksi on haittavaikutus ”ihon kuivuminen” koodattu COSTART termin mukaisesti ”ihottumaksi”. Tämän takia ei esiintyvyyttä voida määrittää bikalutamidi 150 mg vahvuudelle, mutta se oletetaan olevan sama kuin bikalutamidi 50 mg annoksella.

^dListattu haittavaikutukseksi markkinoilletulon jälkeisen tiedon arvioinnin jälkeen. Esiintymistiheys on määritetty haittatapahtumina raportoitujen maksan vajaatoiminta -tapauksen määräästä eturauhassyövän varhaisvaiheen tutkimuksissa 150 mg bikalutamidia saaneiden potilaiden ryhmässä.

^eListattu haittavaikutukseksi markkinoilletulon jälkeisen tiedon arvioinnin jälkeen. Esiintymistiheys on määritetty haittatapahtumina raportoitujen interstitiaalinen pneumonia -tapauksen määräästä eturauhassyövän varhaisvaiheen tutkimuksissa sokkoutetun 150 mg hoitojakson aikana.

Protrombiiniajan ja INR-arvon suurentuminen: markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu kumariiniantikoagulanttien ja bikalutamidin yhteisvaikutuksista (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 tutkimuskeskukseen 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

Ihmisillä ei ole raportoitu yliannostusta. Erityistä vasta-ainetta ei ole. Hoidon on oltava oireenmukaista. Dialyysistä ei ehkä ole apua, sillä bikalutamidi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin eikä erityisesti muuttumattomana virtsaan. Normaali supportiivinen hoito, kuten tiheä elintoimintojen tarkkailu, on paikallaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiandrogenit, ATC-koodi: L02BB03.

Vaikutusmekanismi

Bikalutamidi on ei-steroidinen antiandrogeni, jolla ei ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu villityypin tai normaaleihin androgenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää androgenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on tulosta tästä inhibitiosta. Kliinisesti bikalutamidi voi johtaa antiandrogenin vierotusoireyhtymään jossakin potilaiden alaryhmässä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Bikalutamidia 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 kaksoissoikkotutkimuksen 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 bikalutamidia ja 38,17 %:lla plaseboa käyttäneellä potilaalla.

Objektiivinen sairauden etenemisen riskin aleneminen havaittiin useimmissa potilasryhmissä, mutta se oli selkein potilailla, joilla oli suurin sairauden etenemisen riski. Sen vuoksi lääkärit saattavat päätyä ratkaisuun, että optimaalinen hoitostrategia potilailla, joilla on pieni sairauden etenemisen riski - erityisesti koskien eturauhasen poistoleikkauksen jälkeisestä liittänohitoa - saattaa olla hormonaalisen hoidon lykkääminen siihen asti, kunnes potilaalle ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Kokonaiselossaoloaikaan liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 9,7 vuoden seurannan kohdalla, kuolleisuus oli 31,4 % (riskisuhde [HR] = 0,99; 95 % luottamusväli [CI] 0,94 - 1,09). Tietty suuntauks olivat kuitenkin ilmeisiä alustavissa alaryhmäanalyyseissa.

Seuraavissa taulukoissa on Kaplan-Meier-arvioihin perustuva yhteenveto etenemättömyysajasta ja kokonaiselossaoloajasta suhteessa aikaan potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt sairaus:

Taulukko 2 Niiden potilaiden osuus hoidon määrittelemissä alaryhmissä, joilla ajan myötä edennyt paikallisesti levinnyt sairaus

Analysoi- dut potilaat	Hoito- haara	Tapah- tumat (%) 3 vuoden kohdalla	Tapah- tumat (%) 5 vuoden kohdalla	Tapah- tumat (%) 7 vuoden kohdalla	Tapah- tumat (%) 10 vuoden kohdalla
Aktiivinen seuranta (n = 657)	Bikalutamidi 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	plasebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Sädehoito (n = 305)	Bikalutamidi 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	plasebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n = 1719)	Bikalutamidi 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	plasebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Taulukko 3

Kokonaiselossaololuku terapiaryhmittäin paikallisesti edenneessä sairaudessa

Analysoi- dut potilaat	Hoito- haara	Tapah- tumat (%) 3 vuoden kohdalla	Tapah- tumat (%) 5 vuoden kohdalla	Tapah- tumat (%) 7 vuoden kohdalla	Tapah- tumat (%) 10 vuoden kohdalla
Aktiivinen seuranta (n = 657)	Bikalutamidi 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	plasebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Sädehoito (n = 305)	Bikalutamidi 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	plasebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %

Eturauhasen poistoleikkaus (n = 1719)	Bikalutamidi 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	plasebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja jotka käyttivät bikalutamidi-monoterapiaa, ei havaittu merkitsevää eroa sairauden etenemättömyysajassa. Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkitsevää eroa niiden potilaiden välillä, joilla oli paikallinen sairaus ja jotka saivat bikalutamidia adjuvanttihoitona sädehoidon (riskisuhde [HR] = 0,98; 95 % luottamusväli [CI] 0,80–1,20) tai eturauhasen (HR = 1,03; 95 % CI 0,85–1,25) poistoleikkauksen jälkeen. 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-profilia ei voida pitää suotuisana potilailla, joilla on paikallinen sairaus.

Erillisessä ohjelmassa tehtiin yhdistelmäanalyysi kahdesta tutkimuksesta, joissa oli mukana 480 aiemmin hoitamattomaa metastasoitumatonta (M0) eturauhassyöpää sairastavaa potilasta. Analyysissä osoitettiin bikalutamidin 150 mg teho sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallisesti edennyt, metastasoitumaton eturauhassyöpä ja joille oli aiheellista välitön kastreatio. Kuolleisuuden ollessa 56 % ja seuranta-ajan mediaanin 6,3 vuotta eloonjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa bikalutamidin ja kastreation välillä (riskisuhde = 1,05 [CI 0,81–1,36]); näiden kahden hoidon vastaavuudesta ei voitu kuitenkaan tehdä tilastollisia johtopäätöksiä.

Yhdistelmäanalyysi kahdesta tutkimuksesta, joissa oli mukana 805 aiemmin hoitamattomaa metastasoitunutta (M1) sairautta sairastavaa potilasta, osoitti bikalutamidin 150 mg olevan tehottomampi kuin kastreatio eloonjäämisajan suhteen kuolleisuuden ollessa 43 % (riskisuhde = 1,30 [CI 1,04–1,65]); numeerinen ero arvioidussa ajassa kuolemaan oli 42 vuorokautta (6 viikkoa) 2 vuoden elossaolon mediaaniajan aikana.

Bikalutamidi on rasemaatti, jonka antiandrogeeninen aktiivisuus on pääosin (R)-enantiomeerin aiheuttama.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Bikalutamidi imeytyy hyvin peroraalisen annon jälkeen. Ruoan kliinisesti merkitsevistä vaikutuksista biologiseen hyötösuuteen ei ole tutkimustuloksia.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Bikalutamidin 150 mg päivittäisessä annossa (R)-enantiomeeri kertyy noin kymmenkertaiseksi plasmassa sen pitkän puoliintumisaajan takia.

Annosteltaessa bikalutamidia 150 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin vakaan tilan plasmapitoisuudeksi noin 22 mikrog/ml. Pääasiassa aktiivisen (R)-enantiomeerin osuus kaikista kiertävistä enantiomeereistä on noin 99 % vakaassa tilassa.

Eliminaatio

Miehillä, jotka kliinisessä kokeessa saivat bikalutamidia 150 mg, R-bikalutamidin pitoisuudeksi siemennesteessä mitattiin keskimäärin 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.

Erityiset potilasryhmät

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 hidasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeeni ja oksidaasientsyymien indusioija eläimillä. Kohde-elinten muutokset, kuten tuumori-induktio (Leydigin solut, kilpirauhanen, maksa), eläimillä liittyvät näihin vaikutuksiin.

Siementiehyiden surkastuminen on antiandrogeenien ennustettu luokkavaikutus, ja sitä on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla (rotta ja koira). Kivesten surkastumisen täydellistä palautumista havaittiin, kun 24 viikkoa oli kulunut 12 kuukautta kestäneestä, toistetuilla annoksilla rotilla tehdystä toksisuustutkimuksesta. Toiminnallinen palautuminen oli kuitenkin selvästi havaittavaa lisääntymistutkimuksissa, kun 7 viikkoa oli kulunut 11 viikkoa kestäneen annosteluvaiheen päättymisestä. Muutoksia on havaittu käytettäessä annoksia, jotka muistuttavat kliinisiä annoksia (käytettäessä 0,6–2 kertaa suurempia annoksia rotilla ja 3–7 kertaa suurempia annoksia koirilla). On odotettavissa, että ihmisellä esiintyy hedelmällisyyden heikkenemisyjakso tai hedelmättömyysjakso.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Povidoni K-25

Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Päällys:

Opadry OY-S-9622, valmistusaineet:

Hypromelloosi 5 Cp (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiiniset läpipainopakkaukset
14, 28, 30, 90, 98, 100 tabletin pakkaukset
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bluefish Pharmaceuticals AB,
P.O. Box 49013,
100 28 Tukholma,
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24500

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.04.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.03.2020