

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamide Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg bicalutamidia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 159,84 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 10,0 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”IO1” eikä toisella puolella mitään merkintää.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Bicalutamide Accord 150 mg on myös tarkoitettu potilaille, joilla on paikallisesti edennyt, ei-metastasoitunut eturauhassyöpä, joille kirurginen kastratio tai muut hoitotoimet eivät sovi tai eivät ole mahdollisia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset, myös iäkkäät: Annos on 150 mg tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta.

Bicalutamide Accord 150 mg -valmistetta käytetään jatkuvasti vähintään kahden vuoden ajan tai taudin etenemiseen saakka.

#### Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annostusta ei tarvitse muuttaa. Bicalutamidin käytöstä ei ole kokemusta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavien potilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta: Lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annostusta ei tarvitse muuttaa. Lääkeaine saattaa kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

## *Pediatriset potilaat*

Bicalutamide Accord 150 mg -valmisteen käyttö on vasta-aiheista lapsille (ks. kohta 4.3).

### Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bikalutamidin käyttö on vasta-aiheista naisille ja lapsille (ks. kohta 4.6).

Terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin samanaikainen annostelu bicalutamidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Hoito on aloitettava erikoislääkärin suorassa valvonnassa.

Bikalutamidi metaboloituu laajasti maksassa. Tiedetään, että bicalutamidin eliminoituminen saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja tämä saattaa lisätä bicalutamidin kumuloitumista. Siksi bicalutamidin annostelussa 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 bicalutamidihoidon aloittamisesta.

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

Jos potilaalla on todettu taudin objektiivinen eteneminen sekä kohonneet PSA-arvot, bicalutamidihoidon 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 käyttävillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu valoherkkyysreaktioita. Potilaita on kehoitettava välttämään suoraa altistumista liialliselle auringonvalolle ja UV-valolle bicalutamidihoidon 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 bicalutamidihoito aloitetaan.

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

Samanaikaisesti bicalutamidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kumariiniantikoagulantin vaikutusten tehostumista, joka saattaa pidentää protrombiiniaikaa ja suurentaa INR-arvoa. Joihinkin tapauksiin on liittynyt verenvuotoriski ja myös akuutteja verenvuotoja on ilmennyt. Siksi protrombiiniajan ja INR-arvon tarkkaa seuranta suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti kumariiniantikoagulantteja ja bicalutamidia. Antikoagulanttiannoksen muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Apuaineet

Bicalutamide Accord 150 mg sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että R-bicalutamidi on CYP 3A4:n estäjä. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9:n, 2C19:n ja 2D6:n aktiivisuuteen. Vaikka kliiniset tutkimukset, joissa käytettiin antipyriinia sytokromi P450 (CYP) -aktiiviteetin merkkiaineena, eivät antaneet viitteitä mahdollisesta lääkeaineinteraktiosta bicalutamidin kanssa, midatsolaamin keskimääräinen altistus (AUC) lisääntyi korkeintaan 80 %, kun bicalutamidia oli annosteltu samanaikaisesti 28 vuorokauden ajan. Lääkeaineille, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, tällaisella lisäyksellä voi olla merkitystä. Tämän vuoksi terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin samanaikainen käyttö yhdessä bicalutamidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta tulee noudattaa bicalutamidin 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 bicalutamidihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä bicalutamidia yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat estää lääkeaineiden hapettumista (oksidatiota), kuten esim. simetidiini tai ketokonatsolin kanssa. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bicalutamidipitoisuuden nousuun plasmassa, mikä teoreettisesti voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että bicalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti bicalutamidin kanssa

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Bicalutamid Accord 150 mg -valmisteen 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 imetys**

#### Raskaus

Bicalutamidi on vasta-aiheinen naisille, eikä sitä saa antaa raskaana oleville äideille.

#### Imetys

Bicalutamidi 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 ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. On kuitenkin huomattava, että uneliaisuutta voi joskus esiintyä. Potilaiden on tällaisissa tapauksissa noudatettava varovaisuutta.

## 4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa haittavaikutukset luokitellaan 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 yleisyys**

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Tapahtuma
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset 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 <sup>e</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltaisuus, hypertransaminasemia <sup>a</sup>
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta <sup>d</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Alopesia, hirsutismi / hiusten uudelleenkasvu, ihon kuivuminen <sup>e</sup> , kutina
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus <sup>b</sup>
	Yleinen	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus
	Yleinen	Rintakivut, edeema
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu

a. Maksamuutokset ovat harvoin vakavia ja ne olivat usein ohimeneviä, ja joko paranivat kokonaan tai osittain, kun hoitoa jatkettiin tai hoito lopetettiin.

b. Bikalutamidi 150 mg:aa monoterapiana saavista potilaista suurimmalla osalla esiintyy gynekomastiaa ja/tai rintojen kivuliaisuutta. Tutkimuksissa näiden oireiden katsottiin olevan vakavia jopa 5 prosentilla potilaista. Gynekomastia ei ehkä parane spontaanisti kokonaan hoidon lopettamisen jälkeen, varsinkin pitkäkestoisen hoidon jälkeen.

- c. Early Prostate Cancer -tutkimuksen yhteydessä käytetyn nimikkeistön johdosta ”kuiva iho” luokiteltiin COSTART-termin mukaisesti ”ihottumaksi”. Tästä syystä 150 mg bikalutamidiannoksen aiheuttamalle kuivalle iholle ei voida määrittää erillistä yleisyyttä, vaan yleisyydeksi on oletettu sama kuin 50 mg:n annokselle.
- d. Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritetty 150 mg Early Prostate Cancer -tutkimuksen avoimen bikalutamiditutkimushaaran yhteydessä raportoitujen maksan vajaatoimintatapauksen yleisyyden perusteella.
- e. Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritetty 150 mg Early Prostate Cancer -tutkimuksen satunnaistetun tutkimusjakson yhteydessä raportoitujen interstitiaalisten keuhkosairautapauksen yleisyyden perusteella.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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**

Ihmisen saamasta yliannoksesta ei ole kokemusta. Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoidon tulee olla oireenmukaista. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska bikalutamidi sitoutuu suureksi osaksi proteiiniin eikä erity muuttumattomana virtsaan. Yleinen tukihoido on aiheellinen, ja siihen kuuluu tiheä vitamiinien tarkkailu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, antiandrogenit.

ATC-koodi: L02B B03

#### Vaikutusmekanismi

Bikalutamidi on ei-steroidaalinen antiandrogeni, jolla ei ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää näin androgeeniärsyksen syntymistä. Tämä estovaikutus johtaa eturauhaskasvaimen pienenemiseen. Kliinisesti hoidon lopettaminen voi joillakin potilasryhmillä johtaa antiandrogenien vieroitusoireyhtymään.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kolmen lumekontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen yhdistetyssä analyysissä bikalutamidi 150 mg:aa tutkittiin sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallinen (T1-T2, N0 tai NX, M0) tai paikallisesti levinnyt (T3-T4, jokin N, M0; T1-T2, N+, M0) ei-metastasoitunut eturauhassyöpä. Tutkimuksiin osallistui kaiken kaikkiaan 8 113 potilasta, joille valmistetta annosteltiin ensivaiheen hormonaalisena hoitona tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon (ensisijaisesti ulkoinen sädehoito) liitännäishoitona. Kun seuranta oli kestänyt keskimäärin 9,7 vuotta, sairaus oli objektiivisesti edennyt 36,6 %:lla kaikista bikalutamidihoitoa saaneista ja 38,17 %:lla kaikista lumelääkettä saaneista potilaista.

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 liittämissähoitoa – saattaa olla hormonaalisen hoidon lykkääminen siihen asti, kunnes potilaalle ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Kokonaiselossaoloaikaan liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 9,7 vuoden (mediaani) seurannan kohdalla, kuolleisuus oli 31,4 % (riskisuhde [HR] = 1,01; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,94–1,09). Tietty suuntaukset olivat kuitenkin ilmeisiä eksploratiivisissa alaryhmäanalyyseissa.

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

**Taulukko 2. Niiden potilaiden osuus, joilla paikallisesti levinnyt sairaus, ajan suhteen terapiaryhmittäin**

Analyyseri	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden kohdalla	Tapahtumat (%) 5 vuoden kohdalla	Tapahtumat (%) 7 vuoden kohdalla	Tapahtumat (%) 10 vuoden kohdalla
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 3. Kokonaiselossaololuku terapiaryhmittäin paikallisesti edenneessä sairaudessa**

Analyyseri	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden kohdalla	Tapahtumat (%) 5 vuoden kohdalla	Tapahtumat (%) 7 vuoden kohdalla	Tapahtumat (%) 10 vuoden kohdalla
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 etenemättömyysajassa. Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja jotka saivat bikalutamidia sädehoidon (HR = 0,98; 95 %:n CI 0,80–1,20) tai eturauhasen poistoleikkauksen (HR = 1,03; 95 %:n CI 0,85–1,25) liittämissähoitona, ei havaittu merkitsevää eroa kokonaiselossaoloajassa. Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja joita muuten olisi hallittu aktiivisella seurannalla, havaittiin myös elinajan vähenemiseen viittaava suuntaus lumeryhmän potilaisiin verrattuna (HR = 1,15; 95 %:n CI 1,00–1,32). Tämän vuoksi bikalutamidin hyöty-riski-profiilia ei voida pitää suotuisana potilaille, joilla on paikallinen sairaus.

Bikalutamidin teho sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallisesti edennyt metastasoimaton eturauhassyöpä ja joille primaarinen kastratio oli indisoitu, osoitettiin kahden tutkimuksen

yhdistelmäanalyysissa erillisessä ohjelmassa. Tutkimuksissa oli mukana 480 potilasta, jotka eivät vielä olleet saaneet hoitoa metastasoitumattomaan (M0) eturauhassyöpään. Kuolleisuuden ollessa 56 % ja keskimääräisen seuranta-ajan 6,3 vuotta Bicalutamide Accord 150 mg -hoidon ja kastration välille ei saatu tilastollisesti merkittävää eroa (HR = 1,05 [CI 0,81–1,36]) mitattaessa eloonjäämistä. Näiden kahden hoidon yhdenmukaisuudesta ei voitu kuitenkaan tehdä tilastollista johtopäätöstä.

Yhdistelmäanalyysi kahdesta tutkimuksesta, jotka käsittivät 805 aiemmin hoitamattomia potilasta, joilla oli metastasoitunut (M1) sairaus ja 43 %:n kuolleisuus, osoitti, että bicalutamidi ei ollut yhtä tehokas kuin kastratio mitattaessa elossaoloaika (riskisuhde = 1,30 [CI 1,04–1,65]). Numeerinen ero arvioitussa elossaoloajassa oli 42 vrk (6 viikkoa), keskimääräisen elossaoloajan ollessa 2 vuotta.

Bicalutamidi on rasemaatti, jonka antiandrogeninen vaikutus johtuu lähes yksinomaan (R)-enantiomeeristä.

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen bicalutamidi imeytyy hyvin. Ruualla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

Bicalutamidi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (rasemaatti 96 %, (R)-enantiomeeri > 99 %) ja metaboloituu laajasti (oksidation ja glukuronidation kautta); sen metaboliiteista suurin piirtein yhtä suuri määrä poistuu munuaisten ja sapen kautta.

Kun bicalutamidia otetaan päivittäin (R)-enantiomeeri kumuloituu pitkän puoliintumisaikansa vuoksi noin 10-kertaisessa määrin plasmassa.

Annoksen ollessa 150 mg bicalutamidia vuorokaudessa saadaan (R)-enantiomeerin vakaan tilan plasmapitoisuudeksi noin 22 mikrog/ml. Vakaassa tilassa 99 % verenkierrossa olevista enantiomeereistä on aktiivisempaa (R)-enantiomeeriä.

#### Biotransformaatio

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että R-bicalutamidi on CYP 3A4:n estäjä. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9:n, 2C19:n ja 2D6:n aktiivisuuteen.

#### Eliminaatio

Kliinisessä tutkimuksessa (R)-enantiomeerin keskipitoisuus bicalutamidihoitoa saavien miesten siemennesteessä oli 4,9 mikrog/ml. Naispuoliseen kumppaniin yhdynnän aikana mahdollisesti siirtyvän bicalutamidin määrä on vähäinen ja vastaa suunnilleen annosta 0,3 mikrog/kg. Tämä määrä on pienempi kuin koe-eläinten poikasilla havaittuihin muutoksiin tarvittava määrä.

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

#### Erytisyryhmät

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokinetiikkaan. Joidenkin tietojen mukaan (R)-enantiomeeri eliminoiduu tavallista hitaammin plasmasta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeeni ja ”mixed function” -oksideasientsyymien indusoija koe-eläimillä. Kohde-elinten muutokset, mukaan lukien kasvainten induktio (Leydigin solut, kilpirauhanen, maksa), liittyvät tähän aktiivisuuteen. Entsyymi-induktiota ei ole havaittu ihmisellä. Siementiheyden surkastuminen on antiandrogeeneihin liittyvä odotettavissa oleva luokkavaikutus, ja sitä on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla. Kivesatrofia kumoutui 4 kuukauden kuluttua annostelun päättymisestä 6 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia). Palautumista ei havaittu 24 viikon kohdalla annostelun päätyttyä 12 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,9-kertaisia). Koirilla tehdyn 12 kuukauden mittaisen toistuvan annostelun tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 3-kertaisia) kivesatrofian ilmaantuvuus oli 6 kuukauden palautumisjakson jälkeen hoitoa saaneilla koirilla yhtä suuri kuin vertailukoirailla. Hedelmällisyystutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia) todettiin, että onnistuneeseen paritteluun kulunut aika oli pidentynyt urosrotilla välittömästi 11 viikon annostelun jälkeen. Vaikutuksen kumoutuminen todettiin, kun eläimet eivät olleet saaneet lääkeainetta 7 viikkoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (maissi)  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi 5 mPas (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (E1521)

### **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**

Tabletteja on saatavana läpipainopakkausissa (läpinäkyvä PVC-PVDC / alumiini). Pakkauskoot: 7, 28, 30, 60, 90 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
Postbus 85183  
3508 AD Utrecht  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

36254

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.05.2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.11.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicalutamide Accord 150 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg bicalutamid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 159,84 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita eller benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är cirka 10,0 mm i diameter, präglade med "IO1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bicalutamide Accord är avsett antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer och hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1).

Bicalutamide Accord är också avsett för behandling av patienter med lokalt avancerad, icke-metastaserande prostatacancer för vilka kirurgisk kastrering eller annan medicinsk intervention inte anses lämplig eller acceptabel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Vuxna män inklusive äldre: Dosen är en tablett à 150 mg som tas oralt en gång per dag.

Bicalutamide Accord ska tas kontinuerligt under minst 2 år eller till sjukdomsprogression.

#### Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas erfarenhet av användning av bicalutamid hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

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

### *Pediatrisk population*

Bicalutamid Accord är kontraindicerat för användning till barn (se avsnitt 4.3).

### Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Bikalutamid är kontraindicerat till kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).

Samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid med bicalutamid är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling ska sättas in under direkt övervakning 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 bicalutamid. Bikalutamid ska således användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Regelbundna leverfunktionstester bör övervägas på grund av risken för leverförändringar. De flesta förändringar förväntas uppkomma inom de första 6 månaderna med bicalutamidbehandling.

Svåra leverförändringar och leversvikt har i sällsynta fall observerats med bicalutamid och dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Behandlingen med bicalutamid ska avbrytas om förändringarna är allvarliga.

Hos patienter som har en objektiv sjukdomsprogression tillsammans med förhöjt PSA ska utsättning av bicalutamidbehandling övervägas.

Bikalutamid har visat sig hämma cytokrom P450 (CYP 3A4) och försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering med läkemedel som i huvudsak metaboliseras av CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

I sällsynta fall har fotosensitivetsreaktioner rapporterats för patienter som tar bicalutamid. Patienter ska rådas att undvika direkt exponering för starkt solljus eller UV-ljus under behandling med bicalutamid och användning av solskyddsmedel kan övervägas. Om fotosensitivetsreaktionen är mer ihållande och/eller svår ska lämplig symtomatisk behandling sättas in.

Androgen deprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet. Hos patienter med risk för QT-förlängning i anamnesen och hos patienter som får samtidiga läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5) ska läkare bedöma nytta-riskförhållandet inklusive risken för torsade de pointes innan behandling med bicalutamid sätts in.

Antiandrogen behandling kan orsaka morfologiska förändringar i spermier. Även om effekten av bicalutamid på spermiernas morfologi inte har utvärderats och inga sådana förändringar har rapporterats hos patienter som fått bicalutamid, bör patienter och/eller deras partner använda adekvata preventivmedel under och i 130 dagar efter avslutad behandling med bicalutamid.

Potentiering av effekterna av kumarinantikoagulantia hos patienter som samtidigt får bicalutamid kan leda till en ökning av PT (protrombintid) och INR (International Normalised Ratio). Vissa av dessa fall

har associerats med en ökad blödningsrisk respektive uppkomst av akut blödning. PT/INR bör således övervakas noggrant hos patienter som samtidigt får kumarinantikoagulantia och bicalutamid. En dosjustering av antikoagulanten bör övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Hjälpämnen

Bicalutamid Accord 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**

*In vitro*-studier har visat att R-bicalutamid är en hämmare av CYP 3A4, med mindre hämmande effekter på aktiviteten hos CYP 2C9, 2C19 och 2D6. Även om kliniska studier som använt antipyryn som en markör för aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP) inte visade några tecken på potential för läkemedelsinteraktion med bicalutamid ökade genomsnittlig midazolamexponering (AUC) med upp till 80 % efter samtidig administrering av bicalutamid i 28 dagar. En sådan ökning kan ha betydelse för läkemedel med ett smalt terapeutiskt index. Samtidig användning av terfenadin, astemizol och cisaprid är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av bicalutamid och preparat som cyklosporin och kalciumkanalblockerare. Dosminskning kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns tecken på ökad eller motsatt läkemedelseffekt. Vid behandling med ciklosporin bör plasmakoncentrationer och kliniskt tillstånd kontrolleras noggrant efter att behandling med bicalutamid har satts in eller avslutats.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av bicalutamid och andra läkemedel som kan hämma läkemedelsoxidation, t.ex. cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt skulle detta kunna leda till ökade plasmakoncentrationer av bicalutamid vilket skulle kunna leda till fler biverkningar.

*In vitro*-studier har visat att bicalutamid kan tränga undan warfarin, en antikoagulant av kumarintyp, från dess proteinbindningsställen. Det finns rapporter om en ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulantia vid samtidig administrering med bicalutamid.

Eftersom androgen deprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet bör en noggrann utvärdering göras vid samtidig användning av Bicalutamid Accord med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

#### Graviditet

Bicalutamid är kontraindicerat för kvinnor och får inte ges till gravida kvinnor.

#### Amning

Bicalutamid är kontraindicerat under amning.

#### Fertilitet

Reversibel nedsättning av manlig fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period av subfertilitet eller infertilitet ska förutsättas hos män.

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

Bikalutamid påverkar sannolikt inte patienternas förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Det bör dock noteras att somnolens kan uppkomma ibland. Drabbade patienter bör iaktta försiktighet.

#### 4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningar enligt följande: 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).

**Tabell 1 Frekvens av biverkningar**

Organsystem	Frekvens	Händelse
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Nedsatt aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Nedsatt libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, somnolens
Hjärtat	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Vanliga	Värmevallning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom <sup>e</sup> (dödsfall har rapporterats)
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, dyspepsi, gasbildning, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminasemi <sup>a</sup>
	Sällsynta	Leversvikt <sup>d</sup> (dödsfall har rapporterats)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag
	Vanliga	Alopeci, hirsutism/återväxt av hår, torr hud <sup>c</sup> , klåda
	Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti, ömhet i bröstet <sup>b</sup>
	Vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Bröstmärta, ödem
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

a. Leverförändringar var i sällsynta fall allvarliga och var ofta övergående, försvann eller förbättrades med fortsatt behandling eller efter utsättning av behandling.

b. Majoriteten av patienterna som tar bikalutamid 150 mg som monoterapi upplever gynekomasti och/eller ömhet i bröstet. I studier ansågs dessa symtom vara svåra hos upp till 5 % av patienterna. Gynekomasti kanske inte avklingar spontant efter avslutad behandling, i synnerhet efter långvarig behandling.

c. På grund av de kodningskonventioner som användes i EPC-studierna kodades biverkningar i form av "torr hud" under COSTART-terminen "hudutslag". Därför kan ingen separat frekvens fastställas för 150 mg-dosen av bikalutamid men man antar att frekvensen är densamma som för 50 mg-dosen.

d. Listad som en läkemedelsbiverkning efter granskning av data efter godkännande för försäljning. Frekvensen har beräknats på basis av incidensen av rapporterade biverkningar i form av leversvikt hos patienter i gruppen som fick öppen behandling med bikalutamid i EPC-studierna med 150 mg.

e. Listad som en läkemedelsbiverkning efter granskning av data efter godkännande för försäljning. Frekvensen har beräknats på basis av incidensen av rapporterade biverkningar i form av interstitiell pneumoni under perioden med randomiserad behandling i EPC-studierna med 150 mg.

## 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

Det finns ingen erfarenhet av överdosering hos människa. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen bör vara symtomatisk. Dialys är antagligen inte användbart eftersom bicalutamid i hög grad är bundet till protein och inte återfinns i oförändrad form i urin. Allmän stödjande behandling inklusive täta kontroller av vitala tecken är indicerat.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihormoner och relaterade medel, antiandrogener.  
ATC-kod: L02B B03

#### Verkningsmekanism

Bicalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan andra endokrina effekter. Det binder till androgenreceptorer av vild- eller normaltyp utan att aktivera genuttryck och hämmar således androgen stimulering. Denna hämning leder till regression av prostatatumörer. Kliniskt kan avbrott av behandlingen med bicalutamid leda till "antiandrogen utsättningsyndrom" hos vissa 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, dubbelblinda studier på 8 113 patienter, där bicalutamid gavs som omedelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling (primärt extern strålbehandling). Vid uppföljning efter en mediantid på 9,7 år observerades objektiv sjukdomsprogression hos 36,6 % respektive 38,17 % av alla bicalutamid- och placebobehandlade patienter.

En minskning av risken för objektiv sjukdomsprogression observerades hos de flesta patientgrupper, men den var tydligast hos de med störst risk för sjukdomsprogression. Läkare kan därför besluta att den optimala medicinska behandlingen för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, framför allt vid 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 en mediantid på 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 överlevnadstrender tydliga.

Data för progressionsfri överlevnad och total överlevnad över tid baserat på Kaplan-Meier-estimat 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**

Analys-Population	Behandlings-Arm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Klinisk övervakning (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 %
Radikal 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 3 Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp**

Analys-population	Behandling Arm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Klinisk övervakning (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 %
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

För patienter med lokaliserad sjukdom som fick bicalutamid som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Ingen signifikant skillnad i total överlevnad observerades hos patienter med lokaliserad sjukdom som fick bicalutamid som adjuvant behandling, efter strålbehandling (HR=0,98; 95 % KI 0,80 till 1,20) eller radikal prostatektomi (HR=1,03; 95 % KI 0,85 till 1,25). Hos patienter med lokaliserad sjukdom som annars skulle ha blivit behandlade med klinisk övervakning observerades också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatienter (RR=1,15; 95 % KI 1,00 till 1,32). Detta gör att risk-nyttaprofilen för bicalutamid inte anses vara fördelaktig för patienter med lokaliserad sjukdom.

I ett separat program påvisades effekten av bicalutamid för behandlingen av patienter med lokalt avancerad icke-metastaserande prostatacancer för vilka omedelbar kastrering var indicerad i en kombinerad analys av 2 studier med 480 tidigare obehandlade patienter med icke-metastaserande (M0) prostatacancer. Vid en mortalitet på 56 % och en median uppföljning på 6,3 år sågs ingen signifikant skillnad mellan Bicalutamide Accord och kastrering vid överlevnad (riskkvot = 1,05 [KI 0,81 till 1,36]); men ekvivalens mellan de två behandlingarna kunde inte konkluderas statistiskt.

I en kombinerad analys av 2 studier med 805 tidigare obehandlade patienter med metastaserande (M1) sjukdom med 43 % mortalitet påvisades bicalutamid vara mindre effektivt än kastrering i överlevnadstid (riskkvot = 1,30 [KI 1,04 till 1,65]), med en numerisk skillnad i uppskattad tid till dödsfall på 42 dagar (6 veckor) under en median överlevnadstid på 2 år.

Bicalutamid är ett racemat och dess antiandrogena effekt är nästan uteslutande kopplad till (R)-enantiomeren.

### Pediatrik population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter (se avsnitt 4.3 och 4.6).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

### Distribution

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

Vid daglig administrering av bikalutamid ackumuleras (R)-enantiomeren cirka 10-faldigt i plasma som en följd av dess långa halverings-tid.

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

### Metabolism

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

### Eliminering

I en klinisk studie var den genomsnittliga koncentrationen av R-bikalutamid i sädesvätska hos män som fick bikalutamid 4,9 mikrogram/ml. Den mängd bikalutamid som eventuellt överförs till en kvinnlig partner under samlag är låg och motsvarar cirka 0,3 mg mikrogram/kg. Detta är under vad som krävs för att framkalla förändringar hos avkommor till laboratoriedjur.

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

### Särskilda populationer

Farmakokinetiken för (R)-enantiomeren påverkas inte av ålder, nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns belägg för att (R)-enantiomeren elimineras långsammare från plasma hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Bikalutamid är en potent antiandrogen med en "mixed function"-oxidasenzyminducerande effekt hos djur. Förändringar i målorgan, inklusive tumörinduktion (Leydig-celler, sköldkörtel, lever) hos djur, är relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har inte observerats hos människa. Atrofi av sädeskanaler är en förutsägbar klasseffekt av antiandrogener och har observerats hos alla undersökta arter. Reversering av testikelatrofi uppkom 4 månader efter avslutad dosering i en studie på 6 månader på råttor (vid doser på cirka 0,6 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade dosen på 150 mg). Ingen återhämtning observerades 24 veckor efter avslutad dosering i en studie på 12 månader på råttor (vid doser på cirka 0,9 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade dosen på 150 mg). Efter 12 månader med upprepad dosering till hundar (vid doser på cirka 3 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade humana dosen på 150 mg) var incidensen av testikelatrofi densamma i doserade och kontrollerade hundar efter en återhämtningsperiod på 6 månader. I en fertilitetsstudie (vid doser cirka 6 gånger humana terapeutiska koncentrationer vid den rekommenderade humana dosen på 150 g),



hade hanrättor en ökad tid till lyckad parning omedelbart efter 11 veckors dosering; reversering observerades efter 7 veckor utan dos.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (majs)

Povidon

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos 5 mPas (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvarningsanvisningar**

Inga särskilda förvarningsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletter är tillgängliga i PVC-PVdC/aluminiumblistor. Förpackningsstorlekar med 7, 28, 30, 60, 90 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

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

36254

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

Datum för det första godkännandet: 04.05.2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.11.2022