

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicalutamide Bluefish 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg bicalutamidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 62,7 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 6,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito yhdessä LHRH-analogihoidon tai kirurgisen kastraation kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet, myös iäkkäät: Yksi tabletti (50 mg) kerran vuorokaudessa.

Bicalutamidihoito on aloitettava vähintään 3 päivää ennen LHRH-analogiahoidon aloittamista tai samaan aikaan kirurgisen kastraation kanssa.

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.

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

Samanaikainen terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin anto bicalutamidin 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. Suurimman 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.

Glukoosin sietokyvyn heikkenemistä on todettu LHRH-agonistihoitoa saavilla miehillä. Tämä saattaa johtaa diabeteksen ilmentymiseen tai glykeemisen kontrollin heikentymiseen potilailla, joilla on jo todettu diabetes. Tämän vuoksi verensokerin seuraamiseen tulee kiinnittää huomiota potilailla, joilla on käytössä bikalutamidi yhdessä LHRH-agonistihoidon kanssa.

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.

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).

Bikalutamide Bluefish 50 mg sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Antiandrogenihoito 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 seuranta suositellaan, ja antikoagulanttiannoksen muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 50 mg tabletti, eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bikalutamidin ja LHRH-analogien välillä ei ole todettu farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

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 Bicalutamide Bluefish -valmistetta määrätään muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat estää lääkkeen oksidaatiota, esim. simetidiini ja ketokonatsoli. 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 antikoagulanttiannoksen 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 imetys

Raskaus

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

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

Bicalutamide Bluefish 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	Hyvin yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus
	Yleinen	Uneliaisuus
Sydän	Yleinen	Sydäninfarkti (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu) ⁴ , sydämen vajaatoiminta ⁴
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁵ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi
	Yleinen	Dyspepsia, ilmaivaivat
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltatauti, hypertransaminasemia ¹
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ² (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Hiustenlähtö, hirsutismi/hiusten tai karvojen uudelleen kasvu, ihon kuivuminen, kutina, ihottuma
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ³
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus, turvotus
	Yleinen	Rintakivut
Tutkimukset	Yleinen	Painonnousu

¹Muutokset maksan toiminnassa ovat harvoin vakavia. Ne olivat yleensä ohimeneviä ja palautuivat tai vähenivät hoidon jatkuessa tai kun hoito keskeytettiin.

²Listattu haittavaikutukseksi markkinoilletulon jälkeisen tiedon arvioinnin jälkeen. Esiintymistiheys on määritetty haittatapahtumina raportoitujen maksan vajaatoiminta -tapausten määrästä eturauhassyövän varhaisvaiheen tutkimuksissa 150 mg bikalutamidia saaneiden potilaiden ryhmässä.

³Samanaikainen kastreatio saattaa pienentää esiintyvyyttä.

⁴Tämä havaittiin farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin LHRH-agonistien ja antiandrogenien käyttöä eturauhassyövän hoitoon. Riski näyttää lisääntyneen, kun bikalutamidi 50 mg:aa käytettiin yhdessä LHRH-agonistien kanssa. Riskin lisääntyminen ei ollut ilmeistä, kun bikalutamidi 150 mg:aa käytettiin yksinään eturauhassyövän hoitoon.

⁵Listattu haittavaikutukseksi markkinoilletulon jälkeisen tiedon arvioinnin jälkeen. Esiintymistiheys on määritetty haittatapahtumina raportoitujen interstitiaalinen pneumonia -tapauksen määräästä eturauhassyövän varhaisvaiheen tutkimuksissa sokkoutetun 150 mg hoitajakson 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 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

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 erity 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 androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää androgeenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on tulosta tästä inhibitiosta. Kliinisesti bikalutamidi voi johtaa antiandrogenin vierotusoireyhtymään jossakin potilaiden alaryhmässä.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Bikalutamidi imeytyy hyvin peroraalisen annon jälkeen. Ruoan kliinisesti merkitsevää vaikutuksesta biologiseen hyötyosuuteen 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 päivittäisessä annossa (R)-enantiomeeri kertyy noin kymmenkertaiseksi plasmassa sen pitkän puoliintumisajan takia.

Annosteltaessa bikalutamidia 50 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin vakaan tilan plasmapitoisuudeksi noin 9 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 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.

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 indusoija eläimillä. Kohde-elinten muutokset, kuten tuumori-induktio, 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 heikkenemisjakso tai hedelmättömyysjakso. Entsyymi-induktiota ei ole havaittu ihmisillä.

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 pakkauskoost

PVC/PVDC/alumiiniset läpipainopakkaukset
14, 28, 30, 90, 98, 100 tabletin pakkaukset
Kaikkia pakkauskoostoja 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

24499

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.03.2020