

 14. december 2016

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bicalutamid ”Fair-Med”, filmovertrukne tabletter 150 mg**

**0. D.SP.NR.**

 27860

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bicalutamid ”Fair-Med”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 150 mg bicalutamid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: En tablet indeholder 188,0 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

Hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv.

Delekærven er kun for at kunne dele tabletten, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere halve tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Bicalutamid ”Fair-Med” 150 mg er indiceret enten alene eller som adjuverende behandling sammen med radikal prostatektomi eller strålebehandling til patienter med lokalt fremskreden prostatacancer i høj risiko for sygdomsprogression (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Voksne mænd, inklusive ældre: Dosis er en 150 mg tablet, der skal tages peroralt en gang dagligt.

Tabletterne skal synkes hele med væske.

Bicalutamid ”Fair-Med” 150 mg skal tages kontinuerligt i mindst 2 år, eller indtil sygdomsprogression.

Børn og unge: Bicalutamid ”Fair-Med” er kontraindiceret til børn og unge.

Nyreinsufficiens: Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nyreinsufficiens.Der er ingen erfaringer med anvendelse af bicalutamid til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens: Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion. Der kan forekomme øget akkumulation af lægemidlet hos patienter med moderat til alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Bicalutamid ”Fair-Med” er kontraindiceret til kvinder, børn og unge (se pkt. 4.6).

Samtidig indgift af terfenadin, astemizol eller cisaprid med bicalutamid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Behandlingen skal indledes under direkte supervision af en speciallæge, og herefter skal patienterne kontrolleres regelmæssigt.

Bicalutamid metaboliseres ekstensivt i leveren. Data tyder på, at eliminationen kan være langsommere hos personer med alvorlig leverinsufficiens, hvilket kan føre til øget akkumulation af bicalutamid.

Derfor bør bicalutamid anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svær leverinsufficiens.

Det bør overvejes at foretage periodiske leverfunktionstest på grund af risikoen for ændringer i leveren. Størstedelen af ændringerne forventes at opstå i løbet af de første 6 måneder af bicalutamidbehandlingen.

Der er i sjældne tilfælde observeret alvorlige ændringer og leversvigt under behandling med bicalutamid, og der er rapporteret om fatale resultater (se pkt. 4.8). Bicalutamidbehandling bør seponeres, hvis ændringerne er alvorlige.

Da der ikke er nogen erfaring med anvendelsen af bicalutamid til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 30 ml/min), bør bicalutamid kun anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Det tilrådes at kontrollere hjertefunktionen periodisk hos patienter med hjertesygdom.

For patienter, som har en objektiv progression af sygdommen sammen med forhøjet PSA, bør seponering af bicalutamidbehandlingen overvejes.

Bicalutamid har vist sig at hæmme cytokrom P450 (CYP 3A4), og der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration med lægemidler, der overvejende metaboliseres af CYP 3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5).

Dette produkt indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige tilstande såsom galactose-intolerance, Lapp-laktase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT intervallet.

Hos patienter med tidligere QT forlængelse eller risikofaktorer for QT forlængelse og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der kan forlænge QT intervallet (se pkt. 4.5), bør lægen vurdere benefit/risk forholdet, herunder risikoen for Torsades de pointes, inden behandling med Bicalutamid ”Fair-Med” indledes.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 In vitro-undersøgelser har vist, at R-bicalutamid hæmmer CYP 3A4 med mindre hæmmende effekt på CYP 2C9-, 2C19- og 2D6-aktivitet. Selvom kliniske undersøgelser, der anvender antipyrin som markør for cytokrom P450 (CYP) -aktivitet, ikke viste tegn på potentiel lægemiddelinteraktion med bicalutamid, blev den gennemsnitlige eksponering for midazolam (AUC) øget med op til 80 % efter samtidig administration af bicalutamid i 28 dage. Sådan en øgning kan være relevant for lægemidler med et smalt terapeutisk indeks. Derfor er samtidig brug af terfenadin, astemizol og cisaprid kontraindiceret (se pkt. 4.3), og der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af bicalutamid med stoffer som f.eks. ciclosporin og calciumkanalblokkere. Dosisreduktion kan være nødvendig for disse lægemidler, især hvis der er tegn på forstærket effekt eller bivirkninger. For ciclosporin anbefales det at kontrollere plasmakoncentrationerne og den kliniske tilstand kontrolleres nøje efter indledning eller afslutning af bicalutamidbehandling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering af Bicalutamid ”Fair-Med” med andre lægemidler, der kan hæmme lægemiddeloxidation, f.eks. cimetidin og ketoconazol. Dette kunne teoretisk medføre forhøjede plasmakoncentrationer af bicalutamid, som teoretisk kunne resultere i øgede bivirkninger.

In vitro-undersøgelser har vist, at bicalutamid kan displacere coumarin antikoagulationsmidlet, warfarin, fra dets proteinsbindingssteder. Det anbefales derfor at overvåge protrombintiden nøje, hvis bicalutamid påbegyndes hos patienter, som allerede modtager coumarin antikoagulanter.

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT intervallet bør samtidig anvendelse af Bicalutamid ”Fair-Med” og lægemidler, der vides at forlænge QT intervallet, eller lægemidler, der kan fremkalde Torsades de pointes, såsom antiarytmika af klasse IA (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. overvejes nøje (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Bicalutamid er kontraindiceret til kvinder og må ikke gives til gravide kvinder eller mødre, der ammer.

Fertilitet

Der er observeret reversibel nedsat mandlig fertilitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Det bør antages, at der kan komme en periode med subfertilitet eller infertilitet hos mennesker.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Bicalutamid påvirker sandsynligvis ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Men det bør bemærkes, at der lejlighedsvis kan opstå svimmelhed eller søvnighed. Påvirkede patienter bør udvise forsigtighed.

**4.8 Bivirkninger**

 I dette afsnit defineres bivirkninger på følgende måde: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til ≤ 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til ≤ 1/1.000), meget sjælden (≤ 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Skema 1 Hyppighed af bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem  | Almindelig | Anæmi  |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed, angioødem og urticaria |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Nedsat appetit |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig  | Nedsat libido, depression |
| Nervesystemet | Almindelig | Svimmelhed, søvnighed |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hedeture |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig | Interstitiel lungesygdom. Der er rapporteret fatale resultater. |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominalsmerter, obstipation, kvalme, dyspepsi, flatulens |
| Lever og galdeveje | Almindelig  | Hepatotoksicitet, gulsot, hypertransaminasæmia |
| Sjælden | Leversvigt. Der er rapporteret fatale resultater. |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig  | Udslæt |
| Almindelig  | Alopeci, hirsutisme/genvækst af hår, tør hud, kløe  |
|  | Sjælden | Fotosensitivitetsreaktioner |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Hæmaturi |
| Det reproduktive system og mammae | Meget almindelig  | Gynækomasti og brystømhedb |
| Almindelig | Erektil dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig  | Asteni |
| Almindelig | Brystsmerter, ødem |
| Undersøgelser | Almindelig  | Vægtstigning |

1. Leverforandringerne er sjældent alvorlige og er oftest forbigående, forsvandt eller blev forbedret ved fortsat behandling eller efter ophør af behandlingen.
2. Størstedelen af patienter, der får bicalutamid 150 mg som monoterapi, får gynækomasti og/eller brystsmerter. Under forsøg blev disse symptomer anset at være svære hos op til 5 % af patienterne. Gynækomasti forsvinder muligvis ikke spontant efter behandlingsophør, især efter længerevarende behandling (≤ 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**4.9 Overdosering**

 Der er ingen erfaring med overdosering hos mennesker. Da bicalutamid hører til de anilide forbindelser, er der en teoretisk risiko for udvikling af methæmoglobinæmi. Der er observeret methæmoglobinæmi hos dyr efter en overdosering. Følgelig kan en patient med akut forgiftning være cyanotisk. Der eksisterer ingen specifik antidot; behandling bør være symptomatisk. Dialyse vil ikke nødvendigvis hjælpe, da bicalutamid i høj grad er proteinbundet og ikke genfindes uomdannet i urinen. Generel støttende pleje, inklusive hyppig kontrol af vitale tegn, er indiceret.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormonantagonister og relaterede stoffer, antiandrogner,

ATC-kode: L02B B03

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Bicalutamid er et non-steroidt antiandrogen uden anden endokrin aktivitet. Det binder sig til vildtype eller normal androgenreceptor uden at aktivere genekspression, og hæmmer dermed den androgene stimulus. Denne hæmning fører til regression af prostatatumorer. Klinisk set kan seponering af bicalutamidbehandlingen hos en subgruppe af patienter resultere i et antiandrogent ophørssyndrom.

Bicalutamid er blevet undersøgt som behandling til patienter med lokaliseret (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt fremskreden (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) ikke-metastatisk prostatacancer i en kombinationsanalyse af tre placebokontrollerede, dobbleltblinde studier af 8113 patienter, hvor bicalutamid blev givet som hormonbehandling eller adjuverende sammen med radikal prostatektomi eller strålebehandling (primært ekstern stråling). Ved median opfølgning efter 9,7 år havde hhv. 36,6 % og 38,17 % af alle bicalutamid- og placebobehandlede patienter objektiv sygdomsprogression.

Der sås reduceret risiko af objektiv sygdomsprogression i de fleste patientgrupper, men dette var tydeligst hos patienter med højere risiko for sygdomsprogression. Derfor kan klinikere beslutte, at den optimale medicinske strategi for patienter med lav risiko for sygdomsprogression, især hvis behandlingen er adjuverende efter radikal prostatektomi, er at udsætte hormonbehandling, indtil der er tegn på, at sygdommen progredierer.

Der sås ingen overordnet forskel på overlevelse ved median opfølgning efter 9,7 år med 31,4 % dødelig (HR= 1,01; 95 % KI 0,94 til 1,09). Visse tendenser var imidlertid tydelig i eksplorative subgruppeanalyser.

Data om progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse over tid, baseret på Kaplan-Meier estimatoren for patienter med lokalt fremskreden sygdom, er opsummeret i følgende skemaer:

**Skema 1 Andel af patienter med lokalt fremskreden sygdom med sygdomsprogression over tid ifølge behandlingssubgruppe**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analysepopulation** | **Behandlingsarm** | **Hændelser (%) efter 3 år** | **Hændelser (%) efter 5 år** | **Hændelser (%) efter 7 år** | **Hændelser (%) efter 10 år** |
| Ekspekterende behandling(n=657) | Bicalutamid 150 mg | 19,7 % | 36,3 %  | 52,1 % | 73,2 %  |
| Placebo | 39,8 % | 59,7 % | 70,7 % | 79,1 %  |
| Strålebehandling (n=305) | Bicalutamid 150 mg  | 13,9 %  | 33,0 % | 42,1 %  | 62,7 % |
| Placebo | 30,7 % | 49,4 % | 58,6 % | 72,2 % |
| Radikal prostatektomi (n=1719) | Bicalutamid 150 mg  | 7,5 % | 14,4 % | 19,8 %  | 29,9 % |
| Placebo | 11,7 %  | 19,4 % | 23,2 % | 30,9 %  |

**Skema 2 Samlet overlevelse ved lokalt fremskreden sygdom ifølge behandlingssubgruppe**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analysepopulation** | **Behandlingsarm** | **Hændelser (%) efter 3 år** | **Hændelser (%) efter 5 år** | **Hændelser (%) efter 7 år** | **Hændelser (%) efter 10 år** |
| Ekspekterende behandling(n=657) | Bicalutamid 150 mg | 14,2 % | 29,4 %  | 42,2 % | 65,0 %  |
| Placebo | 17,0 % | 36,4 % | 53,7 % | 67,5 %  |
| Strålebehandling (n=305) | Bicalutamid 150 mg  | 8,2 %  | 20,9 % | 30,0 %  | 48,5 % |
| Placebo | 12,6 % | 23,1 % | 38,1 % | 53,3 % |
| Radikal prostatektomi (n=1719) | Bicalutamid 150 mg  | 4,6 % | 10,0 % | 14,6 %  | 22,4 % |
| Placebo | 4,2 %  | 8,7 % | 12,6 % | 20,2 %  |

For patienter med lokaliseret sygdom, der kun fik bicalutamid, var der ingen signifikant forskel i progressionsfri overlevelse. Der var ingen signifikant forskel i samlet overlevelse for patienter med lokaliseret sygdom, der fik bicalutamid som adjuverende behandling efter strålebehandling (HR=0,98; 95 % KI 0,80 til 1,20) eller radikal prostatektomi (HR=1,03; 95 % KI 0,85 til 1,25). For patienter med lokaliseret sygdom, som ellers ville have fået ekspekterende behandling, var der også en tendens mod nedsat overlevelse sammenlignt med placebopatienter (HR=1,15; 95 % KI 1,00 til 1,32). Dette taget i betragtning anses risk-benefit-profilen for anvendelse af bicalutamid ikke som favorabel til patienter med lokaliseret sygdom.

Bicalutamid er et racemat. Dets antiandrogene aktivitet er næsten udelukkende i R-enantiomeren.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Bicalutamid absorberes godt efter oral indgift. Der er ingen tegn på klinisk relevant effekt af fødeindtagelse på biotilgængeligheden.

(S)-enantiomeren cleares hurtigt i forhold til (R)-enantiomeren. Sidstnævnte har en eliminationshalveringstid i plasma på ca. 1 uge.

Ved daglig administration af bicalutamid akkumuleres (R)-enantiomeren ca. 10 gange i plasma som en konsekvens af dets lange halveringstid.

Steady state plasmakoncentrationer af (R)-enantiomeren på ca. 22 mikrogram/ml observeres under daglig administration af bicalutamid 150 mg.

Ved steady state udgør den overvejende aktive (R)-enantiomer 99 % af de samlede cirkulerende enantiomere.

(R)-enantiomerens farmakokinetik er uafhængig af alder, nedsat nyrefunktion eller mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er tegn på, at (R)-enantiomeren elimineres langsommere fra plasma hos personer med svært nedsat leverfunktion.

Biculatamid er stærkt proteinbundet (racemat 96 %, (R)-enantiomeren > 99 %) og metaboliseres ekstensivt (oxidation og glucuronidering). Dets metabolitter elimineres i omtrent lige proportioner via nyrer og galde.

I et klinisk studie var den gennemsnitlige koncentration af R-bicalutamid i sæd hos mænd, der fik bicalutamid 150 mg, 4,9 mikrogram/ml. Mængden af bicalutamid, der potentielt overføres til en kvindelig partner under samleje, er lav og er ca. 0,3 mikrogram/kg. Dette er under den mængde, der kræves for at inducere ændringer hos afkom af forsøgsdyr.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Bicalutamid er et potent antiandrogen og en oxidaseenzyminducer med blandet funktion hos dyr. Ændringer i målorganer, inklusive tumorinduktion (Leydig-celler, thyreoidea, lever) hos dyr er relateret til disse aktiviteter. Der er ikke observeret enzyminduktion hos mennesker, og ingen af disse resultater anses af have relevans for behandlingen af patienter med prostatacancer. Atrofi af sædkanaler er en forudsagt klasseeffekt med antiandrogener og er observeret hos alle undersøgte arter. Fuld ophævelse af testikelatrofi var 24 uger efter et 12-måneders toksicitetsforsøg med gentagne doser hos rotter, selvom den funktionelle ophævelse sås i reproduktionsforsøg 7 uger efter afslutningen på en 11-ugers doseringsperiode. Det bør antages, at der kan komme en periode med subfertilitet eller infertilitet hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Povidon K-25

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose (5cP)

Titandioxid (E171)

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 PVC/PVDC/aluminiumblister.

10, 14, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 100 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fair-Med Healthcare GmbH

Planckstrasse 13

22765 Hamburg

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 48848

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 4. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. december 2016