

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Casodex 150 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller bicalutamid 150 mg.
Hjälpämne: laktosmonohydrat 183 mg/tablett
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.
Casodex tabletter 150 mg är vita, runda, bikonvexa med en diameter på 10 mm. Den ena sidan är märkt med Casodex 150 och den andra sidan är märkt med en pil.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Casodex 150 mg är indicerat antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi eller kurativt syftande strålbehandling vid lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

En tablett per dag.
Nedsatt njurfunktion - dosjustering är ej nödvändig vid nedsatt njurfunktion.
Nedsatt leverfunktion - dosjustering är ej nödvändig vid mild nedsatt leverfunktion. Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Bicalutamid är kontraindicerat

- för kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).
- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- vid samtidig administrering av terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Bicalutamid metaboliseras i hög grad och detta sker sannolikt till största delen i levern. Data indikerar att bicalutamids elimination kan vara långsammare hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och detta kan leda till ackumulering av substansen. Bicalutamid skall därför användas med försiktighet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas. Periodisk kontroll av leverfunktionen bör övervägas på grund av möjlig leverpåverkan. De flesta leverförändringarna kan förväntas uppträda inom de första 6 månaderna av behandlingen. Allvarliga leverförändringar och leversvikt har i sällsynta fall observerats med Casodex, och dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vid allvarliga leverförändringar skall behandlingen avbrytas.

Utsättande av bicalutamidbehandling ska övervägas för patienter som har en objektiv progression av sjukdomen tillsammans med förhöjt PSA.

Bicalutamid hämmar cytokrom P450 (CYP 3A4). Detta bör beaktas vid samtidig administrering av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Casodex innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Casodex påbörjas.

Antiandrogen terapi kan orsaka morfologiska förändringar i spermier. Även om effekten av bicalutamid på spermiers morfologi inte har utvärderats och inga sådana förändringar har rapporterats hos patienter som fått Casodex bör patienter och/eller deras partner använda en adekvat preventivmetod under och 130 dagar efter behandling med Casodex.

Potentiering av effekter av kumarinantikoagulant har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med Casodex, vilket kan leda till ökad PT (protrombintid) och INR (International Normalised Ratio). Vissa fall har associerats med blödningsrisk. Noggrann övervakning av PT/INR rekommenderas och en justering av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

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 indikerar att bicalutamid kan hämma viktiga läkemedelsmetaboliserande enzymssystem, t.ex. CYP 3A4 och med lägre hämmande effekt CYP 2C9, 2C19 och 2D6. Även om kliniska studier, med antipyrin som markör av aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP), inte påvisat någon potentiell läkemedelsinteraktion med bicalutamid så ökade den genomsnittliga exponeringen (AUC) av midazolam med upp till 80 % efter samtidig administrering av bicalutamid i 28 dagar. För läkemedel med snävt terapeutiskt index kan en sådan ökning vara av betydelse. Därför är samtidigt intag av terfenadin, astemizol och cisaprid kontraindicerat (se avsnitt 4.3) och försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av bicalutamid med substanser som ciklosporin och kalciumantagonister. Dosreduktion kan krävas för dessa läkemedel, särskilt om det finns bevis för förhöjd eller motsatt effekt. För ciklosporin, rekommenderas noggrann uppföljning av plasmakoncentrationer och klinisk kondition vid insättande eller avslut av bicalutamidbehandling.

Försiktighet bör iaktas vid forskrivning av bicalutamid tillsammans med läkemedel som hämmar oxidation av till exempel cimetidin och ketokonazol. Teoretiskt skulle det kunna resultera i ökade plasmakoncentrationer av bicalutamid vilket skulle kunna leda till en ökning av sidoeffekter.

Det har kommit rapporter om ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulanter när dessa administreras samtidigt med Casodex. Därför rekommenderas noggrann uppföljning av protrombintiden då bicalutamidbehandlingen administreras hos patienter som samtidigt står på kumarinantikoagulant och justeringar av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Casodex med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Bicalutamid är kontraindicerat för kvinnor.

Fertilitet

Reversibel nedsättning av hanars fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period av låg fertilitet eller infertilitet bör förutsättas när det gäller män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte troligt att Casodex påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Trötthet kan dock förekomma vid behandling med Casodex vilket bör beaktas t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System/Organklass	Frekvens	
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Minskad libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, sömnhet
Hjärtat	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkärl	Vanliga	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre Vanliga	Interstitiell lungsjukdom, dödsfall har rapporterats
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, gasbildning, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga Sällsynta	Hepatotoxicitet, gulсот, hypertransaminaemia ^a Leversvikt ^b , dödsfall har rapporterats
Hud och subkutan vävnad	Mycket Vanliga Vanliga Sällsynta	Hudutslag Alopeci, hirsutism/hårväxt, torr hud, pruritus Ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga Vanliga	Gynekomasti och ömhet i bröstet ^c Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga	Asteni Smärtor i bröstkorgen, ödem
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

^a Leverförändringar är sällan allvarliga och vanligtvis övergående, upphörande eller förbättras vid

fortsatt behandling eller då behandlingen avslutas.

^b Leversvikt har inträffat i sällsynta fall hos patienter som behandlats med bicalutamid, men ett kausalt samband har inte kunnat fastställas med säkerhet. Periodisk kontroll av leverfunktionen bör övervägas. (se också avsnitt 4.4).

^c Majoriteten av patienter som får bicalutamid 150 mg som monoterapi drabbas av gynekomasti och/eller smärtor i bröstet. I studier har dessa bedömts vara allvarliga i upp till 5 % av fallen. Det är inte säkert att gynekomastin upphör vid utsättandet av behandlingen. Särskilt inte efter en lång behandlingsperiod. ($\leq 1/10\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data.).

Hjärtsvikt har observerats i farmako-epidemiologiska studier där GnRH agonister och antiandrogener har använts vid behandling av prostatacancer. Risken tycktes öka när Casodex 50 mg användes i kombination med GnRH agonister men man såg ingen ökad risk då Casodex 150 mg användes som monoterapi i cancerbehandling.

Ökad PT/INR: Redogörelser för att kumarinantikoagulanter interagerar med Casodex har rapporterats vid övervakning efter godkännandet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot utan symtomatisk behandling rekommenderas. Dialys är sannolikt ej av värde eftersom bicalutamid är starkt proteinbundet och inte återfinns i ometaboliserad form i urinen. Allmänt stödande vård med täta kontroller av vitaltecken rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener, ATC-kod: L02BB03

Bicalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan andra endokrina effekter. Preparatet binds till androgenreceptorerna, utan att aktivera genuttrycket, och blockerar på detta sätt androgen stimulering. Denna blockering leder till regression av prostatatumörer. Utsättande av Casodex kan hos vissa patienter resultera i antiandrogen ”withdrawal syndrome”.

Bicalutamid är ett racemat där den antiandrogena effekten finns nästan uteslutande hos R-enantiomeren.

Hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer har Casodex 150 mg visat jämförbar effekt med kastration. Däremot var Casodex mindre effektivt hos patienter med metastaserande sjukdom. Kastrationsrelaterade biverkningar (t.ex. avseende sexuellt intresse) tenderade vara mindre uttalade hos patienter som behandlats med Casodex.

Casodex (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 3 placebokontrollerade, dubbel-blinda studier på 8 113 patienter, där Casodex gavs som omedelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller kurativt syftande strålbehandling. Vid uppföljning efter i median 9,7 år observerades objektiv sjukdomsprogress hos 36,6 % respektive 38,17 % av alla Casodex- och placebobehandlade patienter.

En minskning i risken för objektiv sjukdomsprogression observerades hos de flesta patientgrupperna, men den var tydligast hos de med störst risk för sjukdomsprogression. Behandlande läkare kan därför besluta att den optimala medicinska behandlingen för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, framförallt vid insättning av 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 i median 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-beräkning för patienter med lokalt avancerad sjukdom finns i följande tabeller:

Tabell 1 Fördelning av patienter med lokalt avancerad sjukdom med sjukdomsprogression över tid per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Behandlingsarm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Exspektansgrupp (n=657)	Casodex 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	<u>73,2 %</u>
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	<u>79,1 %</u>
Strålbehandling (n=305)	Casodex 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	<u>62,7 %</u>
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	<u>72,2 %</u>
Radikal prostatektomi (n=1 719)	Casodex 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	<u>29,9 %</u>
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	<u>30,9 %</u>

Tabell 2 Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Behandlingsarm	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Exspektansgrupp (n=657)	Casodex 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	<u>65,0 %</u>
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	<u>67,5 %</u>
Strålbehandling (n=305)	Casodex 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	<u>48,5 %</u>
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	<u>53,3 %</u>
Radikal prostatektomi (n=1 719)	Casodex 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	<u>22,4 %</u>
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	<u>20,2 %</u>

För patienter med lokaliserad sjukdom som får Casodex som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Hos dessa patienter som annars skulle ha blivit hanterade med exspektans, noterades också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatienter (RR=1,15; 95 % KI 1,00 till 1,32). Detta gör att risk-nytta profilen för Casodex inte anses vara fördelaktig för patienter med lokaliserad sjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bicalutamid tycks absorberas väl vid oral tillförsel då endast 2 % av en oral dos utsöndras i oförändrad form under de första 24 timmarna. Den absoluta biotillgängligheten av R-enantiomeren har ej bestämts eftersom bicalutamid inte har administrerats intravenöst. Den biologiska tillgängligheten påverkas ej av samtidigt födointag. Proteinbindningen är 96 % för racematet och 99,6 % för R-enantiomeren.

S-enantiomeren elimineras snabbt jämfört med R-formen, som har en halveringstid på cirka en vecka. På grund av den långa halveringstiden sker en tiofaldig ackumulation i plasma av R-enantiomeren. Den interindividuella variabiliteten är cirka 16-faldig. Då bicalutamid ges i en dos av 150 mg per dag uppnås en plasmakoncentration av cirka 22 mikrogram/ml vid steady-state och R-enantiomeren svarar för 99 % av total mängd cirkulerande bicalutamid.

Farmakokinetiken hos R-enantiomeren påverkas ej av ålder, nedsatt njurfunktion eller milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion sker en långsammare elimination av R-enantiomeren.

Bicalutamid metaboliseras i stor utsträckning främst via oxidation och glukuronidering. Metaboliterna utsöndras i ungefär samma grad via urin och galla.

I en klinisk studie var medelkoncentrationen av R-bicalutamid 4,9 mikrogram/ml i sädesvätska hos män som fick Casodex 150 mg. Mängden bicalutamid som möjligen skulle kunna överföras till kvinnlig partner vid samlag är försumbar och beräknas till ca 0,3 mikrogram/kg. Detta är lägre än vad som krävs för att inducera förändringar i avkomma hos försöksdjur.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bicalutamid är en potent antiandrogen med en "mixed function" oxidas-enzyminducerande effekt hos försöksdjur. Förändringar i målorganen, inklusive tumörinduktion (Leydig-celler, sköldkörtel, lever) hos djur, är relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har ej setts hos människa och inget av dessa fynd anses ha någon relevans för behandlingen av patienter med prostatacancer. Atrofi av sädesledarna är en förutsedd klasseffekt av anti-androgener och har observerats hos alla arter som undersökts. Fullständig reversering av testikelatrofi sågs 6 månader efter en 12-månadersstudie av dostoxicitet på hundar. Effekten på fertilitet var reversibel hos råttor. En period med nedsatt fertilitet eller infertilitet bör förutsättas när det gäller människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat
Povidon
Magnesiumstearat
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning PVC/aluminium à 30 och 100 tabletter.

Tryckförpackning PVC/aluminium à 28 och 98 tabletter, kalenderförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14025

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-11-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-11-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-30