

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Casodex 50 mg filmdragerade tabletter.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller bicalutamid 50 mg.

Hjälpämne: laktosmonohydrat 61 mg/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Casodex tabletter 50 mg är vita, runda, bikonvexa, med en diameter på 6,5 mm. Den ena sidan är märkt med Cd x 50 och den andra sidan är märkt med en pil.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Metastaserad prostatacancer i kombination med GnRH agonist.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

En tablett per dag. Behandlingen påbörjas samtidigt som behandling med GnRH agonist.

Nedsatt njurfunktion – dosjustering är ej nödvändig vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion – dosjustering är ej nödvändig vid milt nedsatt leverfunktion. Ökad ackumulering kan inträffa hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se 4.4 Varningar och försiktighet vid användning).

#### 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.

En reduktion i glukostolerans har observerats hos män som får GnRH agonister. Detta kan

manifesteras som diabetes eller försämrad glykemisk kontroll hos individer som redan har diabetes. Uppföljning av glukos i blodet bör därför övervägas hos patienter som får bicalutamid i kombination med GnRH agonister.

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**

Det finns inga data som visar på farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner mellan bicalutamid och GnRH analoger.

*In vitro*-studier indikerar att bicalutamid kan hämma viktiga läkemedelsmetaboliserande enzymsystem, 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 iakttas 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 iakttas 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 sideeffekter.

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                  | Mycket 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       | Mycket vanliga<br>Vanliga | Yrsel<br>Sömnhighet                                                |
| Hjärtat                                  | Vanliga                   | Hjärtinfarkt (dödsfall har rapporterats) <sup>a</sup> , hjärtsvikt |
|                                          | Ingen känd frekvens       | QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)                    |
| Blodkärl                                 | Mycket vanliga            | Värmevallningar                                                    |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum | Mindre vanliga            | Interstitiell lungsjukdom, dödsfall har rapporterats               |
| Magtarmkanalen                           | Mycket vanliga            | Buksmärtor, förstoppning, illamående                               |
|                                          | Vanliga                   | Dyspepsi, gasbildning                                              |
| Lever och gallvägar                      | Vanliga                   | Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminaemia <sup>b</sup>          |
|                                          | Sällsynta                 | Levervikt <sup>c</sup> , dödsfall har rapporterats                 |
| Hud och subkutan vävnad                  | Vanliga                   | Alopeci, hirsutism/hårväxt, torr hud, pruritus, hudutslag          |
|                                          | Sällsynta                 | Ljuskänslighetsreaktion                                            |
| Njurar och urinvägar                     | Mycket vanliga            | Hematuri                                                           |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel       | Mycket vanliga            | Gynekomasti och ömhet i bröstet <sup>d</sup>                       |
|                                          | Vanliga                   | Erekttil dysfunktion                                               |
| Allmänna symtom och/eller                | Mycket vanliga            | Asteni, ödem                                                       |

|                                   |         |                       |
|-----------------------------------|---------|-----------------------|
| symtom vid administreringsstället | Vanliga | Smärtor i bröstkorgen |
| Undersökningar                    | Vanliga | Viktökning            |

<sup>a</sup>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.

<sup>b</sup>Leverförändringar är sällan allvarliga och vanligtvis övergående, upphörande eller förbättras vid fortsatt behandling eller då behandlingen avslutas.

<sup>c</sup>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).

<sup>d</sup>Kan reduceras vid samtidig kastration.

**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](http://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 stödjande 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, och blockerar på detta sätt androgen stimulering. Denna blockering leder till regression av prostatatumörerna. Utsättning av Casodex kan hos vissa patienter resultera i antiandrogen "withdrawal syndrome".

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

### **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. Vid steady state svarar R-enantiomeren för 99 % av total mängd cirkulerande bicalutamid.

Farmakokinetiken hos R-enantiomeren påverkas ej av ålder, nedsatt njurfunktion eller milt 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 µg/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 µg/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 testikelatrofin 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**

5 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**

12317

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

Datum för det första godkännandet: 1996-04-12  
Datum för den senaste förnyelsen: 2008-11-12

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-09-30