

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Casodex 150 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bikalutamid 150 mg

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bikalutamid 150 mg er indisert for behandling av lokalavansert prostatakraft hos pasienter med høy risiko for sykdomsprogresjon, enten alene eller som adjuvans til radikal prostatektomi eller strålebehandling (se pkt. 5.1).

Lokalavansert ikke-metastaserende prostatakraft der kirurgisk eller medisinsk kastrasjon er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

1 tablett (150 mg) 1 gang daglig. Behandlingsperioden er minimum 2 år, eller til progresjon av sykdommen.

Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon: Ved mild grad av nedsatt leverfunksjon er dosejustering ikke nødvendig. Ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon kan økt akkumulasjon finne sted (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Bikalutamid er kontraindisert hos kvinner og barn (se pkt. 4.6).

Bikalutamid må ikke gis til pasienter som har vist overfølsomhet overfor bikalutamid eller et av de andre innholdsstoffene i Casodex.

Samtidig bruk av terfenadine, astemizole eller cisapride med bikalutamid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bikalutamid metaboliseres i omfattende grad i lever. Data tyder på at eliminasjonen kan skje langsommere hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon med mulighet for økt akkumulering. Bikalutamid bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Regelmessig kontroll av leverfunksjonen bør overveies pga. fare for leverforandringer. Majoriteten av forandringer er forventet å forekomme innenfor de første 6 månedene av behandlingen. Alvorlige leverforandringer og leversvikt har i sjeldne tilfeller vært observert, og fatale tilfeller er rapportert (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør bikalutamid behandling seponeres.

For pasienter som har objektiv sykdoms progresjon sammen med forhøyet PSA skal seponering av bikalutamid behandling overveies.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet.

Hos pasienter med risikofaktorer for forlenget QT-tid eller forlenget QT-intervall i anamnesen, og hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), bør forskrivende lege vurdere nytte/risiko-forholdet inkludert risikoen for torsades de pointes før oppstart av behandling med bikalutamid.

Antiandrogen behandling kan forårsake morfologiske endringer i spermier. Selv om effekten av bikalutamid på spermiemorfologi ikke er evaluert, og slike endringer ikke er rapportert hos pasienter som har fått bikalutamid, bør pasienter og/eller deres partnere bruke hensiktsmessig prevensjon under og i 130 dager etter bikalutamid behandling.

Økt effekt av kumarinderivater er rapportert hos pasienter som får behandling med bikalutamid. Det anbefales nøye overvåking av PT/INR og det bør vurderes dosejustering av antikoagulantia (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke påvist noen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner mellom bikalutamid og GnRH analoger.

In-vitro studier har vist at R-bikalutamid hemmer enzymet CYP3A4 med mindre hemmende effekt på CYP2C9, 2C19 og 2D6 aktivitet.

Selv om kliniske studier som har benyttet antipyrine som en markør for CYP450 aktivitet ikke viste noen potensiell legemiddelinteraksjon med bikalutamid, ble gjennomsnittlig midazolam eksponering (AUC) økt med opptil 80 % etter samtidig administrering av bikalutamid i 28 dager. For legemidler med smal terapeutisk vindu kan en slik økning være relevant. Derfor er samtidig bruk av terfenadine, astemizol og cisapride kontraindisert (se pkt 4.3) og forsiktighet skal utvises når bikalutamid gis sammen med ciclosporin og kalsiumkanalblokkere. Dosereduksjon kan bli nødvendig for disse legemidlene, spesielt hvis det er tegn på økt effekt eller bivirkninger. For ciklosporin er det anbefalt at

plasmakonsentrasjoner og klinisk tilstand overvåkes tett etter initiering eller seponering av bikalutamidbehandling.

Forsiktighet skal utvises når bikalutamid forskrives sammen med andre legemidler som kan hemme legemiddeloksidasjon, f.eks cimetidine og ketokonazol. I teorien kan dette føre til en økt plasmakonsentrasjon av bikalutamid som teoretisk kan føre til økning av bivirkninger.

In vitro undersøkelser har vist at bikalutamid kan fortrenge warfarin fra proteinbindingssteder. Det har vært rapportert om økt effekter av warfarin og andre antikoagulerende kumarinderivater administrert samtidig med bikalutamid. Det anbefales derfor at dersom bikalutamid administreres til pasienter som samtidig får antikoagulerende kumarinderivater, bør PT/INR overvåkes nøye og dosejustering av antikoagulantia bør vurderes (se pkt. 4.4).
Nøye kontroll av protrombintiden anbefales ved samtidig bruk.

Siden androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av bikalutamid med legemidler som forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere torsades de pointes som klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moksifloksacin, antipsykotika osv. vurderes nøye (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bikalutamid er kontraindisert hos kvinner og må derfor ikke gis til gravide kvinner.

Amming

Bikalutamid er kontraindisert hos kvinner og må derfor ikke gis til ammende kvinner.

Fertilitet

Antiandrogen behandling kan forårsake morfologiske endringer i spermier (se pkt 4.4). Forbigående testikkelatrofi er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Reversibel fertilitetssvikt har blitt observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). En periode med redusert fertilitet eller infertilitet kan forventes hos menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bikalutamid antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Imidlertid er det viktig å merke seg at søvnighet kan forekomme og forsiktighet skal utvises hos pasienter som opplever dette.

4.8 Bivirkninger

I dette avsnittet er bivirkninger definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); Svært sjeldne ($< 1/10.000$), ikke kjent (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data).

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bikalutamid 150 mg (monoterapi)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi

Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. angionevrotisk ødem og urticaria)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt matlyst
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Redusert libido, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, søvnighet
Hjertesykdommer	Ikke kjent	QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	Vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom ^d (fatale tilfeller er rapportert)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominalsmerter, forstoppelse, kvalme, dyspepsi og flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatotoksitet, gulsott, forhøyde transaminaseverdier ^a
	Sjeldne	Leversvikt. ^b Fatale tilfeller er rapportert.
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Vanlige	Alopeci, hirsutisme, hårgjenvekst, tørr hud, pruritus
	Sjeldne	Fotosensitivitetsreaksjoner
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Gynekomasti og ømhet i brystene ^c
	Vanlige	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni
	Vanlige	Brystsmerte, ødem
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

^a Leverforandringer er sjelden av alvorlig karakter og var ofte forbigående, idet de gikk tilbake eller ble redusert ved fortsatt behandling eller etter seponering.

^b Leversvikt har i sjeldne tilfeller vært observert hos pasienter behandlet med bikalutamid, uten at man med sikkerhet kan bekrefte en mulig sammenheng med bikalutamid. Periodisk leverfunksjons testing skal derfor vurderes (se pkt. 4.4).

Oppført som bivirkning etter gjennomgang av data etter markedsføring. Frekvens er fastsatt på bakgrunn av insidens av rapporterte uønskede hendelser med leversvikt hos pasienter som fikk behandling i den åpne bikalutamid-gruppen i 150 mg EPC (Early Prostate Cancer)-studiene.

^c De fleste pasienter som behandles med bikalutamid 150 mg monoterapi får gynekomasti og/eller brystmerter. Studier har vist at disse symptomene var alvorlige hos opp til 5% av pasientene. Gynekomasti kan vedvare etter endt bikalutamid behandling, spesielt etter langtidsbehandling. ($\leq 1/10.000$), ikke kjent (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data).

^d Oppført som bivirkning etter gjennomgang av data etter markedsføring. Frekvensen er fastsatt på bakgrunn av insidensen av rapporterte uønskede hendelser med interstitiell pneumoni i den randomiserte behandlingsperioden i 150 mg EPC-studiene.

Hjertesvikt ble observert i en farmakoepidemiologisk studie av GnRH-agonister og antiandrogener som brukes til behandling av prostatakreft. Det ble påvist økt risiko ved bruk av bicalutamid 50 mg i kombinasjon med GnRH-agonister, men det ble ikke påvist økt risiko ved bruk av bicalutamid 150 mg som monoterapi ved behandling av prostatakreft.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen erfaring med overdosering hos mennesker. Intet spesifikt antidot; symptomatisk behandling. Dialyse neppe av noen verdi, da bicalutamid er sterkt bundet til proteiner og ikke opptrer uforandret i urinen. Alminnelig tilsyn og pleie, inkl. hyppig kontroll med henblikk på viktige tegn og symptomer hos pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Ikke-steroid antiandrogen. ATC kode L02BB03.

Bicalutamid er et ikke-steroid antiandrogen uten annen endokrin aktivitet.

Virkningsmekanisme:

Binder seg til androgene reseptorer uten å aktivere disse, og blokkerer derved det androgene stimulus. Blokaden fører til regresjon av prostatatumor. Avbrytelse av bicalutamid behandling kan hos noen pasienter klinisk resultere i et antiandrogen tilbaketrekningsyndrom.

Bicalutamid er et racemat, den antiandrogene virkning skyldes nesten utelukkende den R-enantiomere formen.

Bicalutamid 150 mg som behandling av pasienter med lokalisert (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalavansert (T3-T4, enhver N, M0; T1-T2, N+, M0) ikke metastaserende prostatakreft, ble undersøkt i en kombinert analyse av 3 placebokontrollerte, dobbeltblinde studier med i alt 8113 pasienter. Bicalutamid ble her gitt som umiddelbar hormonbehandling eller som adjuvans til radikal prostatektomi eller strålebehandling (primært ekstern strålebehandling). Ved 9,7 års median oppfølgingstid hadde hhv 36,6% og 38,17% av alle bicalutamid- og placebo-behandlede pasienter objektiv sykdomsprogresjon.

En redusert risiko for objektiv sykdomsprogresjon ble sett i de fleste pasientgruppene, men var mest tydelig blant pasienter med høyest risiko for sykdomsprogresjon. Behandlende lege kan derfor ta

stilling til hvorvidt en optimal behandlingsstrategi for en pasient med lav risiko for sykdomsprogresjon, spesielt ved adjuvant behandling etter radikal prostatektomi, kan være å utsette hormonbehandling inntil tegn på sykdomsprogresjon.

Ved 9,7 års median oppfølgingstid og med 31,4% mortalitet, ble det ikke sett noen forskjell i totaloverlevelse (HR=1,01; 95% KI 0,94 til 1,09). Det ble imidlertid sett trender i eksplorative subgruppeanalyser.

Data om progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse over tid basert på Kaplan-Meier-beregning for pasienter med lokalavansert sykdom er oppsummert i tabellene nedenfor:

Tabell 2: Andel av pasienter med lokalavansert sykdom med sykdomsprogresjon over tid fordelt på undergruppe i forhold til behandling

Analyse populasjon	Behandlingsgren	Hendelser (%) ved 3 år	Hendelser (%) ved 5 år	Hendelser (%) ved 7 år	<u>Hendelser (%) ved 10 år</u>
"Watchful waiting" (n=657)	bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	<u>73,2 %</u>
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	<u>79,1 %</u>
Strålebehandling (n=305)	bikalutamid 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=1719)	bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	<u>29,9 %</u>
	Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	<u>30,9 %</u>

Tabell 3: Totaloverlevelse ved lokalavansert sykdom fordelt på subgrupper i forhold til behandling

Analyse populasjon	Behandlingsgren	Hendelser (%) ved 3 år	Hendelser (%) ved 5 år	Hendelser (%) ved 7 år	<u>Hendelser (%) ved 10 år</u>
"Watchful waiting" (n=657)	bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	<u>65,0 %</u>
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	<u>67,5 %</u>
Strålebehandling (n=305)	bikalutamid 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=1719)	bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	<u>22,4 %</u>
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	<u>20,2 %</u>

Hos pasienter med lokalisert sykdom som fikk bikalutamid alene, var det ingen signifikant forskjell mht. progresjonsfri overlevelse. Hos disse pasientene, som ellers ville blitt behandlet med "watchful waiting", var det dessuten en trend mot redusert overlevelse sammenlignet med placebo-gruppen

(HR=1,15; 95% KI 1,00 til 1,32). På bakgrunn av dette anses ikke nytte-risiko forholdet for bruk av bicalutamid å være gunstig for pasienter med lokalisert sykdom.

Effekten av bicalutamid 150 mg for behandling av lokalavansert ikke-metastaserende prostatakreft hvor umiddelbar kastrasjon var indisert, ble vist i en felles analyse av 2 studier med i alt 480 tidligere ubehandlede pasienter med ikke-metastaserende (M0) prostatakreft. Med 56% dødelighet og en median oppfølging på 6,3 år var det ikke vist noen signifikant forskjell mellom bicalutamid og kastrasjon ved overlevelse (HR=1,05 [KI 0,81 til 1,36]); men man kan heller ikke konkludere med at de er statistisk ekvivalente.

Bicalutamid 150 mg har vist å være mindre effektiv enn kastrasjon med hensyn til overlevelse (HR=1,30 [KI 1,04 til 1,65]), med en forskjell i beregnet tid til død på 42 dager (6 uker) ved en median overlevelse på 2 år. Dette ble vist i en felles analyse av 2 studier med i alt 805 tidligere ubehandlede pasienter med metastaser (M1) og 43% dødelighet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Absorberes godt. Ingen holdepunkter for at biologisk tilgjengelighet påvirkes klinisk relevant av måltider.

Proteinbinding: Sterkt proteinbundet (racemat 96%, R-bicalutamid 99,6%).

Biotransformasjon: I utstrakt grad ved oksydasjon og glukuronisering.

Plasmahalveringstid: S-enantiomeren elimineres raskt i forhold til R-enantiomeren, som har en plasmahalveringstid på ca. 1 uke. Som en konsekvens av den lange halveringstiden vil R-enantiomeren akkumuleres 10 foldig i plasma. Steady state plasmakonsentrasjoner av den R-enantiomere på ca. 22 mcg/ml er målt etter daglig tilførsel av bicalutamid 150 mg. Ved steady state utgjør R-enantiomeren 99% av totalt sirkulerende bicalutamid.

Utskillelse: Metabolittene utskilles i urin og galle i omtrent samme forhold.

R-enantiomerens farmakokinetikk er upåvirket av alder, nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Man har holdepunkter for at R-enantiomeren elimineres langsommere fra plasma hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bicalutamid er et potent antiandrogen, og induserer 'mixed function' oksidaseenzymer i leveren hos dyr. Endringer i målorganet, inkludert tumorinduksjon i dyrearter, er relatert til denne aktiviteten. Enzyminduksjon er ikke observert hos menneske.

Atrofi av sædkanalene i testiklene er sett hos rotte og hund, og er en forventet klasseeffekt av antiandrogener. Hos rotter var testikkelatrofi reversert 3 måneder etter fullført dosering i en 6-måneders studie, mens atrofi ikke var reversert 24 uker etter fullført dosering i en 12-måneders studie. Hos hund var forekomsten av testikkelatrofi tilsvarende i kontrolldyr og bicalutamid-behandlede dyr 6 måneder etter fullført dosering i en 12-måneders studie.

Hos hanrotter ble det sett økt tid til vellykket paring etter 11 ukers dosering, dette var reversert 7 uker etter avsluttet dosering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Natriumstivelseglykolat
Povidon
Magnesiumstearat
Hypromellose
Makrogol 300
Titandioksid (E171)

Hvite filmdrasjerte tabletter.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Trykkpakning PVC-aluminium à 28 tabletter, 30 tabletter og 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

97-3945

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. oktober 1999

Dato for siste fornyelse: 1. oktober 2009

10. OPPDATERINGSDATO

30.09.2021