

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Casodex 50 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bikalutamid 50 mg

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter. Hvit, filmdrasjert.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metastaserende prostatakreft i kombinasjon med GnRH-agonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

1 tablett (50 mg) 1 gang daglig. Behandlingen påbegynnes samtidig med behandling med GnRH-agonist.

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 akkumulering 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 moderat til alvorlig 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 bicalutamid behandling seponeres.

En reduksjon i glukosetoleranse har blitt observert hos menn som får GnRH agonister. Dette kan manifestere seg som diabetes eller tap av glykemisk kontroll hos de som allerede har diabetes. Hos pasienter som får bicalutamid i kombinasjon med GnRH agonister skal det overveies monitorering av blodglukose.

Bicalutamid har vist seg å hemme cytokrom P450 (CYP3A4), og derfor skal det utøves forsiktighet når bicalutamid gis sammen med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 (se pkt 4.3 og 4.5).

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 bicalutamid.

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

Økt effekt av kumarinderivater er rapportert hos pasienter som får behandling med bicalutamid. 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 bicalutamid og GnRH analoger.

In vitro studier har vist at R-bicalutamid 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 bicalutamid, ble gjennomsnittlig midazolam eksponering (AUC) økt med opptil 80 % etter samtidig administrering av bicalutamid 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 pt 4.3), og forsiktighet skal utvises når bicalutamid 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 bicalutamidbehandling.

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

In vitro undersøkelser har vist at bicalutamid kan fortrenge warfarin fra proteinbindingssteder. Det har vært rapportert om økt effekt av warfarin og andre antikoagulerende kumarinderivater administrert samtidig med bicalutamid. Det anbefales derfor at dersom bicalutamid administreres til pasienter som samtidig behandles med 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 suppressjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av bicalutamid 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

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

Amming

Bicalutamid 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

Bicalutamid 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

Organklassesystem	Frekvens	Bicalutamid 50 mg (+ GnRH analog)
-------------------	----------	--------------------------------------

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. angionevrotisk ødem og urticaria)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt matlyst
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Nedsatt libido, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet
	Vanlige	Søvnighet
Hjertesykdommer	Vanlige	Myokardinfarkt ^a (fatale utfall er rapportert), hjertesvikt ^a
	Ikke kjent	QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	Svært vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom ^d (fatale tilfeller er rapportert)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominalmerter, forstoppelse, kvalme
	Vanlige	Dyspepsi, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatotoksisitet, gulsott, forhøyde transaminasverdier ^b
	Sjeldne	Leversvikt ^c (fatale tilfeller er rapportert)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopeci, hirsutisme/hår gjennvekst, tørr hud, pruritus, utslett
	Sjeldne	Fotosensitivitetsreaksjoner
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Gynekomasti og ømhet i brystene ^e
	Vanlige	Eretil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni, ødem
	Vanlige	Brystsmerte
Undersøkelser	Vanlige	Vektøkning

^a 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.

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

^c Leversvikt har i sjeldne tilfeller vært observert hos pasienter behandlet med bicalutamid, uten at man med sikkerhet kan bekrefte en mulig sammenheng med bicalutamid. 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 bicalutamid-gruppen i 150 mg EPC (Early Prostate Cancer)-studiene.

^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.

^e Kan reduseres ved samtidig kastrasjon.

I tillegg ble hjertesvikt rapportert i kiniske studier under behandling med bicalutamid og en GnRH analog (Utprøvende leger vurderte dette som legemiddelrelatert med en frekvens på > 1%.) Det er ikke noen bevis for kausal sammenheng med legemiddelbehandling.

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; behandlingen symptomatisk. 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.

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.

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 glukuronidering.

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. 9 mcg/ml er målt etter daglig tilførsel av 50 mg bicalutamid. 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 tabletter, runde, bikonvekse, filmdrasjerte, diameter 6,5 mm, begge sider er preget med CD x 50 og Casodex logotype.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 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)

94-2575

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 1996.
Dato for siste fornyelse: 11. november 2006.

10. OPPDATERINGSDATO

30.09.2021