

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Casodex® 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg bikalutamidia (INN).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 10 mm, merkintä 150 mg / Casodex logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Casodex 150 mg on tarkoitettu käytettäväksi joko monoterapiana tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä ja suuri sairauden etenemisen riski (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset miehet, myös iäkkäät

Yksi tabletti kerran päivässä.

Lapset

Casodex on vasta-aiheinen lapsilla (ks. kohta 4.6).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Lääkeaine saattaa kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Casodex on vasta-aiheinen naisilla ja lapsilla (ks. kohta 4.6).

Casodexia ei saa antaa potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys ko. lääkkeelle tai jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle.

Samanaikainen käyttö terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Casodex 150 mg tabletin vaikuttava aine, bikalutamidi, metaboloituu maksassa. Tutkimustulosten perusteella sen eliminaatio saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja tämä saattaa johtaa bikalutamidin kumuloitumiseen. Siksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Casodexia potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Säännöllistä maksan toimintakokeiden seuraamista tulee harkita mahdollisten maksan toiminnassa tapahtuvien muutosten toteamiseksi. Suurin osa muutoksista ilmenee todennäköisesti kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Casodexin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksavaurioita ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Casodex-hoito tulee keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Casodex-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla havaitaan objektiivinen taudin progressio yhdessä kohonneiden PSA-arvojen kanssa.

Bikalutamidin on todettu estävän sytokromi P450 (CYP3A4):n toimintaa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa annettaessa Casodexia yhdessä pääasiallisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Casodex-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa

Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Casodex aloitetaan.

Antiandrogeenihoito voi aiheuttaa morfologisia muutoksia siittiöissä. Vaikka bikalutamidin vaikutusta siittiöiden morfologiaan ei ole selvitetty eikä tällaisia muutoksia ole raportoitu Casodex-valmistetta saaneilla potilailla, potilaiden ja/tai heidän kumppaneidensa on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja 130 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen.

Samanaikaisesti Casodex-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kumariiniantikoagulantin vaikutusten tehostumista, joka saattaa pidentää protrombiiniaikaa ja suurentaa INR-arvoa. Joihinkin tapauksiin on liittynyt verenvuotoriski. Protrombiiniajan ja INR-arvon tarkkaa seurantaa suositellaan ja antikoagulanttiannoksen muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että R-bikalutamidi on CYP 3A4 -estäjä. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9-, 2C19- ja 2D6 -aktiivisuuteen.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin antipyriiniä markkerina sytokromi P450 (CYP) aktiiviteetin osoittamiseen, ei saatu näyttöä mahdollisista lääkeaineinteraktioista bikalutamidin kanssa, midatsolaamin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi jopa 80 %:a, kun sitä annettiin 28 päivän ajan bikalutamidin kanssa. Lääkeaineille, joiden terapeutinen indeksi on kapea, tällaisella lisäyksellä voi olla merkitystä. Tämän vuoksi terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin annostelu yhdessä Casodexin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) ja varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa Casodexia ja eräitä muita lääkeaineita yhdessä kuten siklosporiinia ja kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen erityisesti, jos havaitaan lääkkeen

vaikutuksen voimistumista tai haittavaikutuksia. Siklosporiinia käytettäessä on suositeltavaa seurata sen pitoisuutta plasmassa sekä potilaan kliinistä tilaa Casodex-hoidon aloituksen tai keskeytyksen yhteydessä.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Casodexia yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat estää lääkeaineiden hapettumista (oksidatiota), esim. simetidiiniin tai ketokonatsolin kanssa. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bikalutamidipitoisuuden nousuun plasmassa, joka teoreettisesti voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiiniinsitoutumiskohdista. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti Casodex-valmisteen kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa Casodex-valmistetta potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariiniantikoagulantteja, protrombiiniaikaa ja INR-arvoa seurataan tarkasti ja antikoagulanttiannoksen muuttamista harkitaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Casodex-valmisteen samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Casodexia on vasta-aiheinen naisilla eikä sitä saa antaa raskaana oleville naisille.

Imetys

Casodex on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu palautuvaa uroksen hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). On odotettavissa, että miehillä hedelmällisyys heikkenee tai ilmenee hedelmättömyyttä tietyllä aikajaksolla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Casodex ei todennäköisesti heikennä kykyä ajaa autolla tai hallita koneita. Kuitenkin, tulee ottaa huomioon, että uneliaisuutta saattaa joskus esiintyä. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Tämän osion tiedot perustuvat kaikkiin kliinisissä tutkimuksissa, markkinatutkimuksissa ja spontaaneissa ilmoituksissa raportoituihin haittavaikutuksiin.

Tässä osiossa haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Tapahtuma (Casodex 150 mg monoterapia)
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen,

		masennus
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
Sydän	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ¹ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakivut, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltatauti, hypertransaminasemia ²
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ³ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiustenlähtö, hirsutismi / hiusten tai karvojen uudelleen kasvu, ihon kuivuminen ⁴ , kutina
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktiot
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ⁵
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus
	Yleinen	Rintakivut, turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Painonnousu

1. Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty interstitiaalisen keuhkokuumeen tapauksista, jotka raportoitiin 150 mg:n Early Prostate Cancer (EPC) tutkimusten satunnaistetun hoitojakson aikana.
2. Muutokset maksan toiminnassa ovat harvoin vakavia. Ne olivat yleensä ohimeneviä ja palautuivat tai vähenivät hoidon jatkuessa tai kun hoito keskeytettiin (ks. kohta 4.4).
3. Casodexin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu maksan vajaatoimintaa, mutta syy-yhteyttä Casodexiin ei ole osoitettu varmuudella. Säännöllistä maksan toiminnan seuraamista on aiheellista harkita (ks. kohta 4.4). Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty niistä maksan vajaatoimintatapauksista, joita havaittiin niillä potilailla, jotka saivat Casodex 150 mg hoitoa, EPC tutkimusten open label-tutkimushaarassa.
4. EPC tutkimuksessa käytetyn koodauskäytännön vuoksi on haittavaikutus ”ihon kuivuminen” koodattu COSTART termin mukaisesti ”ihottumaksi”. Tämän takia ei esiintyvyyttä voida määrittää Casodex 150 mg vahvuudelle, mutta se oletetaan olevan sama kuin Casodex 50 mg.
5. Suurin osa Casodex 150 mg –tabletteja monoterapiana saavista potilaista saa gynekomastiaa ja/tai rintojen arkuutta ja noin 5 %:lla potilaista näiden oireiden on todettu olevan vakavia. Gynekomastia ei välttämättä parane omaehtoisesti hoidon loppuessa etenkin pitkittyneen hoidon jälkeen (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Sydämen vajaatoimintaa on havaittu farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin LHRH-agonistien ja antiandrogenien käyttöä eturauhassyövän hoitoon. Riski näyttää lisääntyneen, kun CASODEX 50 mg:aa käytettiin yhdessä LHRH-agonistien kanssa. Riskin lisääntyminen ei ollut ilmeistä, kun CASODEX 150 mg:aa käytettiin yksinään eturauhassyövän hoitoon.

Pidentynyt protrombiiniaika / suurentunut INR-arvo: Casodex-valmisteeseen ja kumariiniantikoagulanttien vuorovaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

(ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisillä ei ole raportoitu yliannostusta. Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoito on oireenmukaista. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska Casodex on suureksi osaksi proteiineihin sitoutuneena eikä erity muuttumattomana virtsaan. Normaali yleishoito, johon kuuluu usein toistuva keskeisten elintoimintojen tarkkailu, on paikallaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet / Antiandrogenit, ATC-koodi: L02BB03.

Casodex on ei-steroidaalinen antiandrogeni, eikä sillä ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja inhiboi näin androgeenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on seurausta tästä inhibitiosta. Bikalutamidilla on vähäinen affiniteetti SHBG:hen, mutta on epätodennäköistä, että tällä olisi kliinistä merkitystä.

Casodex-hoidon lopettaminen voi joillakin potilailla johtaa 'antiandrogen withdrawal'-vaikutukseen.

Casodex on rasemaatti, jossa pääosin R-enantiomeerilla on antiandrogeninen aktiivisuus.

Casodex 150 mg -valmistetta tutkittiin sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallinen (T1-T2, N0 tai NX, M0) tai paikallisesti levinnyt (T3-T4, N, M0; T1-T2, N+, M0) ei-metastasoitunut eturauhassyöpä kolmen plasebokontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen yhdistetyssä analyysissä. Tutkimuksiin osallistui kaiken kaikkiaan 8 113 potilasta, joille Casodexia annosteltiin ensivaiheen hormonaalisena hoitona tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona (ensisijaisesti ulkoinen sädehoito). Kun seuranta oli kestänyt keskimäärin 9,7 vuotta, sairaus oli objektiivisesti katsottuna lähtenyt etenemään 36,6 %:lla Casodex-ryhmän ja 38,17 %:lla lumeryhmän potilaista.

Objektiivinen sairauden etenemisen riskin aleneminen havaittiin useimmissa potilasryhmissä, mutta se oli selkein potilailla, joilla oli suurin sairauden etenemisen riski. Tämän vuoksi lääkärit saattavat päätyä ratkaisuun, että paras mahdollinen hoitostrategia saattaa potilaalle, jolla on pieni sairauden etenemisen riski - erityisesti eturauhasen poistoleikkauksen jälkeisessä liitännäishoidossa - olla hormonaalisen hoidon lykkääminen siihen asti, kunnes potilaalle ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Yleiseen eloonjäämiseen liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 9,7 vuoden seurannan kohdalla kuolleisuuden ollessa 31,4 % (riskisuhde [HR] = 1,01; 95 % luottamusväli [CI]=0,94-1,09). Tietyt suuntaukset olivat kuitenkin ilmeisiä tutkittavissa alaryhmäanalyyseissa.

Perustuen Kaplan-Meier-arvioihin on seuraavissa taulukoissa yhteenveto etenemisvapaasta ja yleisestä eloonjäämisestä suhteessa aikaan potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt sairaus:

Taulukko 1

Niiden potilaiden osuus hoidon määrittelemissä alaryhmissä, joilla ajan myötä edennyt paikallisesti levinnyt sairaus

Analyysiryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Casodex 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Lumelääke	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Sädehoito (n=305)	Casodex 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Lumelääke	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Casodex 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Lumelääke	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Taulukko 2

Hoidon määrittelemien alaryhmien yleinen eloonjääminen paikallisesti levinneessä eturauhasyövässä

Analyysiryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Casodex 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Lumelääke	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Sädehoito (n=305)	Casodex 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Lumelääke	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Casodex 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Lumelääke	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja jotka käyttivät Casodex-monoterapiaa, ei havaittu merkitsevää eroa sairauden etenemisvapaassa eloonjäämisessä. Em. potilailla, joiden sairautta olisi muutoin hallittu aktiivisella seurannalla, havaittiin myös eloonjäämisen vähenemiseen viittaava suuntaus lumeryhmän potilaisiin verrattuna (HR=1,15; 95 % CI = 1,00-1,32). Tämän vuoksi Casodexin hyöty-riski-profilia ei tällä potilasryhmällä voida pitää suotuisana.

Casodex 150 mg:aa on verrattu kastraatioon kahdessa tutkimuksessa 480 potilaalla (T3-T4, NX-N0-N1, M0). Kuolleisuuden ollessa 56 % Casodex 150 mg-hoidon ja kastration välille ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa mitattaessa eloonjäämistä tai aikaa taudin etenemiseen keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 6,3 vuotta. Kastratiopotilaisiin verrattuna Casodex 150 mg-hoitoa saaneiden potilaiden seksuaalinen halukkuus (p=0,029) ja fyysinen suorituskyky (p=0,046) todettiin suuremmaksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Casodex absorboituu hyvin peroraalisen annostelun jälkeen. Ruualla ei ole todettu olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta biologiseen hyötysuuteen.

(S)-enantiomeeri poistuu elimistöstä nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka puoliintumisaika

plasmassa on noin 1 viikko.

Pikäaikaishoidossa bikalutamidin (R)-enantiomeerin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kymmenkertaisia verrattuna Casodex 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen mitattuna. Annosteltaessa Casodexia 150 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin *steady state* -plasma-pitoisuudeksi noin 22 mikrog/ml. Tasapainotilanne saavutetaan noin kuukauden Casodex 150 mg-hoidon jälkeen.

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokinetiikkaan. On osoitettu, että potilailla joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, (R)-enantiomeerin eliminaatio plasmasta on hidastunut.

Bikalutamidi on huomattavassa määrin proteiineihin sitoutuneena (rasemaatti 96 %, (R)-enantiomeeri >99 %) ja metaboloituu suurelta osin (oksidaation ja glukuronidaation kautta). Sen metaboliitit poistuvat munuaisten kautta ja sapen mukana suunnilleen yhtä suurella määrällä.

Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että keskimääräinen (R)-bikalutamidin pitoisuus miehen siemennesteessä oli 4,9 mikrog/ml. Naiseen sukupuoliyhdyntässä mahdollisesti kulkeutuvan bikalutamidin määrä on pieni ja vastaa noin 0,3 mikrog/kg. Määrä on pienempi, kuin mitä tarvitaan aiheuttamaan muutoksia koe-eläinten jälkeläisissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeni ja *mixed function* oksidaasientsyymi-induktioreita eläimillä. Näihin ominaisuuksiin liittyy eläimillä muutoksia kohde-elimissä, kuten tuumori-induktiota. Entsyyymi-induktiota ei ole todettu ihmisellä.

Kivesten siementiehyiden atrofia on antiandrogeneihin liittyvä ennustettu luokkavaikutus, jota on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla. Kivesatrofia kumoutui 4 kuukauden kuluttua annostelun päättymisestä 6 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia). Palautumista ei havaittu 24 viikon kohdalla annostelun päätyttyä 12 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 2-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,9-kertaisia). Koirilla tehdyn 12 kuukauden mittaisen toistuvan annostelun tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 7-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 3-kertaisia) kivesatrofian ilmaantuvuus oli 6 kuukauden palautumisjakson jälkeen hoitoa saaneilla koirilla yhtä suuri kuin vertailukoirailla. Hedelmällisyystutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia) todettiin, että onnistuneeseen paritteluun kulunut aika oli pidentynyt urosrotilla välittömästi 11 viikon annostelun jälkeen. Vaikutuksen kumoutuminen todettiin, kun eläimet eivät olleet saaneet lääkettä 7 viikkoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 300
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 (kalenteripakkaus) ja 30 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Al folio).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15571

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.10.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Casodex® 150 mg filmdragerad tablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 150 mg bicalutamid (INN).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 10 mm, märkt med 150 mg/Casodex-logo.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Casodex 150 mg är avsett att användas antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling till prostatektomi eller strålbehandling av prostatan hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer och stor risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna män, även äldre

En tablett en gång dagligen.

Barn

Casodex är kontraindicerat hos barn (se avsnitt 4.6).

Njursvikt

Doseringen behöver inte justeras särskilt för patienter som har njursvikt.

Leversvikt

Doseringen behöver inte justeras särskilt för patienter som har mild leversvikt.

Läkemedlet kan ackumuleras hos patienter som har medelsvår eller svår leversvikt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Casodex är kontraindicerat hos kvinnor och barn (se avsnitt 4.6).

Casodex får inte ges till patienter som är känt överkänsliga mot läkemedlet i fråga eller mot något hjälpämne i läkemedlet.

Samtidig användning med terfenadin, astemizol eller cisaprid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Den aktiva substansen i Casodex 150 mg tablett, bicalutamid, metaboliseras i levern. Baserat på resultat från studier kan eliminationen av substansen ske långsammare hos patienter med svår

leversvikt, och detta kan leda till ackumulering av bicalutamid. Försiktighet ska därför iaktas vid administrering av Casodex till patienter som har medelsvår eller svår leversvikt.

Regelbunden uppföljning av leverfunktionstester bör övervägas för att detektera eventuella förändringar i leverfunktionen. De flesta förändringarna uppträder sannolikt under de sex första behandlingsmånaderna.

Allvarliga leverskador och leversvikt har i sällsynta fall observerats i samband med användningen av Casodex. Även dödsfall har rapporterats (se avsnitt 4.8). Behandlingen med Casodex ska avbrytas om förändringarna är allvarliga.

Avbrott i Casodex-behandlingen ska övervägas, om en objektiv progression observeras hos patienten tillsammans med förhöjda PSA-värden.

Bicalutamid har konstaterats hämma cytokrom P450 (CYP3A4). Det finns därför skäl att iaktta försiktighet vid administrering av Casodex tillsammans med läkemedel som metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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

Androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning, samt för patienter som samtidigt får läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör läkaren bedöma nytta-riskbalansen beaktande risken för torsades de pointes innan behandling med Casodex påbörjas.

Antiandrogenterapi 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 avslutad behandling.

Potentiering av effekter av kumarinantikoagulant har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med Casodex, vilket kan leda till ökad protrombintid och ökat INR-värde. Vissa fall har associerats med blödningsrisk. Noggrann övervakning av protrombintiden och INR-värdet 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 R-bicalutamid är en hämmare av CYP3A4. Det har också en svag hämmande effekt på aktiviteten hos CYP2C9, 2C19 och 2D6.

Även om kliniska studier, med antipyrin som markör av aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP), inte påvisat någon potentiell läkemedelsinteraktion med bicalutamid, ökade den totala 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 samtidig dosering av terfenadin, astemizol och cisaprid med Casodex kontraindicerat (se avsnitt 4.3), och försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av Casodex och vissa andra substanser såsom ciklosporin och kalciumantagonister. Dosjustering av dessa läkemedel kan vara nödvändig, särskilt om det finns tecken på förstärkt effekt eller biverkningar av läkemedlet. Vid användning av ciklosporin rekommenderas noggrann uppföljning av dess plasmakoncentrationer och patientens kliniska tillstånd vid insättande eller avbrytande av Casodex-behandlingen.

Försiktighet bör iaktas vid användning av Casodex tillsammans med sådana läkemedel som kan

hämna oxidation av läkemedel, t.ex. tillsammans med cimetidin och ketokonazol. I teorin kan samtidig användning leda till ökade plasmakoncentrationer av bicalutamid, vilket teoretiskt kan leda till en ökning av biverkningar.

In vitro-undersökningar har visat att bicalutamid kan tränga undan kumarinantikoagulanten warfarin från dess proteinbindningsställen. Det finns rapporter om en ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulanter när dessa administreras samtidigt med Casodex. Därför rekommenderas noggrann uppföljning av protrombintiden och INR-värdet, då Casodex administreras till patienter som samtidigt står på kumarinantikoagulanter, och justeringar av antikoagulantdosen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Eftersom androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Casodex med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller som kan orsaka torsades de pointes, såsom antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Casodex är kontraindicerat hos kvinnor och får inte ges till gravida kvinnor.

Amning

Casodex är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Reversibel nedsättning av hanars fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). En period av låg fertilitet eller infertilitet kan förväntas 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. Det ska dock beaktas att sömnhet kan förekomma ibland. I dessa fall bör patienterna iaktta försiktighet.

4.8 Biverkningar

Uppgifterna i detta avsnitt är alla baserade på biverkningar som rapporterats i kliniska studier, marknadsundersökningar och spontana rapporter.

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Händelse (Casodex 150 mg monoterapi)
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Minskad libido, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Svindel, sömnhet
Hjärtat	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Vanliga	Värmevallningar

Organsystem	Frekvens	Händelse (Casodex 150 mg monoterapi)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom ¹ (dödsfall har rapporterats)
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, dyspepsi, gasbildning, illamående
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminasemi ²
	Sällsynta	Leversvikt ³ (dödsfall har rapporterats)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag
	Vanliga	Alopeci, hirsutism/återväxt av hår, torr hud ⁴ , klåda
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktioner
Njuror och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömhet i brösten ⁵
	Vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Bröstmärtor, ödem
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

1. Har förekommit som biverkning i uppföljning efter marknadsintroduktion. Frekvensen har fastställts utifrån fall av interstitiell lunginflammation, som rapporterades under den randomiserade behandlingsperioden med 150 mg i Early Prostate Cancer (EPC)-studierna.
2. Förändringar i leverfunktionen är sällan allvarliga. De var vanligtvis övergående och återgick eller minskade vid fortsatt behandling eller då behandlingen avbröts (se avsnitt 4.4).
3. Leversvikt har i sällsynta fall konstaterats i samband med användning av Casodex, men ett kausalt samband har inte kunnat fastställas med säkerhet. Regelbunden övervakning av leverfunktionen bör övervägas (se avsnitt 4.4). Har förekommit som biverkning i uppföljning efter marknadsintroduktion. Frekvensen har fastställts utifrån de fall av leversvikt som observerades hos de patienter som fick Casodex 150 mg i EPC-studiernas open label-forskningsgren.
4. Enligt kodifieringspraxis som använts i EPC-studierna har biverkningar i form av ”torr hud” kodats under COSTART-termen ”hudutslag”. Frekvensen kan därför inte bestämmas för styrkan Casodex 150 mg, men den antas vara densamma som för Casodex 50 mg.
5. Största delen av patienterna som får Casodex 150 mg som monoterapi får gynekomasti och/eller ömma bröst, och hos cirka 5 % av patienterna har dessa symtom konstaterats vara allvarliga. Gynekomasti behöver nödvändigtvis inte förbättras spontant då behandlingen avslutas, särskilt inte efter en förlängd behandling ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens [kan inte beräknas från tillgängliga data]).

Hjärtsvikt har observerats i en farmakoepidemiologisk studie, där LHRH-agonister och antiandrogener har använts vid behandling av prostatacancer. Risken tycktes ha ökat, när Casodex 50 mg användes i kombination med LHRH-agonister. Den ökade risken var inte uppenbar, då Casodex 150 mg användes som monoterapi vid behandling av prostatacancer.

Förlängd protrombintid/ökat INR-värde: Interaktioner mellan Casodex och kumarinantikoagulantia har rapporterats i uppföljning efter marknadsintroduktion (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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen överdosering har rapporterats hos människa. Det finns ingen specifik antidot; behandlingen är symtomatisk. Dialys är sannolikt inte till någon hjälp, eftersom Casodex till stor del är proteinbundet och inte återfinns i oförändrad form i urinen. Allmän stödjande behandling med täta kontroller av vitala funktioner rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, antiandrogener, ATC-kod: L02BB03.

Casodex är en icke-steroid antiandrogen, och har ingen annan endokrin aktivitet. Det binds till androgenreceptorerna utan att aktivera genexpression och blockerar på detta sätt androgen stimulering. Denna blockering leder till regression av prostatatumörerna. Bicalutamid har en svag affinitet till SHBG, men det är osannolikt att detta skulle ha någon klinisk betydelse.

Utsättning av Casodex kan hos vissa patienter resultera i antiandrogena abstinenssymtom.

Casodex är ett racemat, där huvudsakligen R-enantiomeren har en antiandrogen aktivitet.

Casodex 150 mg studerades hos patienter med lokal (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt utbredd (T3-T4, N, M0; T1-T2, N+, M0) icke-metastaserande prostatacancer, i en kombinerad analys av tre placebokontrollerade dubbelblinda studier. De sammanlagt 8 113 patienter som deltog i studierna fick Casodex-doser som första fasens hormonell behandling eller som adjuvant behandling till prostatektomi eller strålbehandling av prostatan (i första hand utvärtes strålbehandling). Vid uppföljningen efter i genomsnitt 9,7 år hade sjukdomen objektivt sett progredierat med 36,6 % i Casodex-gruppen och med 38,17 % i placebogruppen.

En objektiv nedgång i risken för sjukdomsprogression observerades i de flesta patientgrupperna, men den var tydligast hos patienter som hade den största risken för sjukdomsprogression. Av denna orsak kan läkarna dra slutsatsen att den bästa möjliga strategin för en patient som har liten risk för sjukdomsprogression – speciellt i adjuvant behandling efter prostatektomi – kan vara att avvakta med hormonell behandling tills patienten visar tecken på sjukdomsprogression.

Inga skillnader i generell överlevnad observerades vid en medianuppföljning på 9,7 år med 31,4 % mortalitet (riskkvot [HR] = 1,01; 95 % konfidensintervall [CI] = 0,94-1,09). Vissa tendenser var dock uppenbara i de studerade undergruppsanalyserna.

Baserat på Kaplan-Meier-värden ges ett sammandrag i de följande tabellerna av den progressionsfria och generella överlevnaden i förhållande till tiden hos patienter som har en lokalt utbredd sjukdom:

Tabell 1 Andelen patienter i behandlingsdefinierade undergrupper hos vilka en lokalt utbredd sjukdom har progredierat över tid

Analysgrupp	Behandlingsgrupp	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Aktiv uppföljning <u>n = 657</u>)	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 <u>(n = 305)</u>	Casodex 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	<u>62,7 %</u>
	Placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	<u>72,2 %</u>
Prostatektomi <u>(n = 1 719)</u>	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 Generell överlevnad i undergrupper med lokalt utbredd prostatacancer definierade enligt behandling

Analysgrupp	Behandlingsgrupp	Händelser (%) efter 3 år	Händelser (%) efter 5 år	Händelser (%) efter 7 år	Händelser (%) efter 10 år
Aktiv uppföljning <u>n = 657</u>)	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 <u>n = 305</u>)	Casodex 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	<u>48,5 %</u>
	Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	<u>53,3 %</u>
Prostatektomi <u>n = 1 719</u>)	Casodex 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	<u>22,4 %</u>
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	<u>20,2 %</u>

Hos patienter som hade en lokal sjukdom och som använde Casodex i monoterapi observerades inte någon signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Hos ovan nämnda patienter, vars sjukdom annars hade skötts med en aktiv uppföljning, observerades en tendens till minskad överlevnad jämfört med patienterna i placebogruppen (HR = 1,15; 95 % CI = 1,00–1,32). På grund av detta kan nyttariskprofilen för Casodex hos denna patientgrupp inte anses vara gynnsam.

Casodex 150 mg har jämförts med kastrering i två studier med 480 patienter (T3–T4, NX–N0–N1, M0). Då mortaliteten var 56 %, sågs inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan Casodex 150 mg-behandling och kastrering vid mätning av överlevnad eller tid till sjukdomsprogression, då den genomsnittliga uppföljningstiden var 6,3 år. Jämfört med kastrationspatienterna konstaterades hos patienterna som fick Casodex 150 mg-behandling ökad libido ($p = 0,029$) och fysisk prestationsförmåga ($p = 0,046$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Casodex absorberas väl vid oral tillförelse. Födointag har inte konstaterats ha någon kliniskt märkbar effekt på biotillgängligheten.

(S)-enantiomeren elimineras snabbare ur kroppen än (R)-enantiomeren, vars halveringstid i plasma är cirka 1 vecka.

Vid långtidsbehandling är de maximala plasmakoncentrationerna av bikalutamidens (R)-enantiomer cirka 10-faldiga jämfört med koncentrationerna som uppmäts efter en engångsdos på Casodex 150 mg. Vid dosering av Casodex 150 mg dagligen erhålls en jämviktskoncentration för (R)-enantiomeren i plasma på cirka 22 mikrog/ml. Jämviktstillståndet uppnås efter cirka en månads Casodex 150 mg-behandling.

Ålder, njursvikt eller mild eller medelsvår leversvikt påverkar inte (R)-enantiomerens farmakokinetik. Det har påvisats att elimineringen av (R)-enantiomeren ur plasma är fördröjd hos patienter med svår leversvikt.

Bikalutamid är till en avsevärd grad bundet till proteiner (racemat 96 %, (R)-enantiomer > 99 %) och metaboliseras till stor del (via oxidation och glukuronidering). Dess metaboliter utsöndras via njurarna och med gallan i ungefär samma utsträckning.

I en klinisk studie observerades att medelkoncentrationen av (R)-bikalutamid i sädesvätskan hos män var 4,9 mikrog/l. Mängden bikalutamid som möjligen skulle kunna överföras till kvinnlig partner vid samlag är liten och motsvarar cirka 0,3 mikrog/kg. Mängden är mindre än vad som krävs för att inducera förändringar i avkomma hos försöksdjur.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bikalutamid är en potent antiandrogen med en *mixed function*-oxidasenzyminducerande effekt hos djur. Förändringar i målorganen, inklusive tumörinduktion, är hos djur relaterade till dessa effekter. Enzyminduktion har inte konstaterats hos människa.

Atrofi av testiklarnas sädesledare är en förutsedd klasseffekt förknippad med anti-androgener och har observerats hos alla arter som undersökts. Testikelatrofi försvann 4 månader efter avslutad dosering i en 6 månaders studie på råttor (vid doser som var ungefär 1,5-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 0,6-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg). Återhämtning sågs inte vid 24 veckor efter avslutad dosering i en 12 månaders studie på råttor (vid doser som var ungefär 2-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 0,9-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg). I en 12 månader lång studie som gjordes på hundar med upprepade doseringar (vid doser som var ungefär 7-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 3-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg) var förekomsten av testikelatrofi efter en återhämtningsperiod på 6 månader lika stor hos behandlade hundar som hos kontrollhundarna. I en fertilitetsstudie (vid doser som var ungefär 1,5-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 50 mg, eller ungefär 0,6-faldiga i förhållande till terapeutiska koncentrationer uppnådda hos människor med den rekommenderade dosen på 150 mg) konstaterades, att tiden som åtgick till en lyckad parning var förlängd hos hanråttorna omedelbart efter en dosering på 11 veckor. Effekten konstaterades försvunnen, då djuren inte fått läkemedlet på 7 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Povidon

Magnesiumstearat

Tablettdragering:
Hypromellos
Makrogol 300
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

28 (kalenderförpackning) och 30 tabletter i blisterförpackning (PVC/Al-folie).

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

15571

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.10.2000
Datum för den senaste förnyelsen: 23.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.11.2021