

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Casodex® 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg bicalutamidia (INN).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 6,5 mm, merkintä CDX50 / Casodex logo.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito yhdessä luteinisoivan hormonin vapauttajahormoni (LHRH) - analogihoidon tai kirurgisen kastration kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset miehet, myös iäkkäät*

Yksi tabletti kerran päivässä. Casodex-hoito tulee aloittaa samanaikaisesti LHRH-analogihoidon tai kirurgisen kastration kanssa.

*Lapset*

Casodex on vasta-aiheinen lapsilla.

*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 50 mg tabletin vaikuttava aine, bicalutamidi, metaboloituu maksassa. Tutkimustulosten perusteella sen eliminaatio saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja

tämä saattaa johtaa bikalutamidin lisääntyneeseen kumuloitumiseen. Sen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Casodexia potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Säännöllistä maksan toimintakokeiden seuraamista tulee harkita mahdollisten maksamuutosten 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.

Glukoosin sietokyvyn heikkenemistä on todettu LHRH-analogihoitoa saavilla miehillä. Tämä saattaa johtaa diabeteksen ilmentymiseen tai glykeemisen kontrollin heikentymiseen potilailla, joilla on jo todettu diabetes. Tämän vuoksi verensokerin seuraamista tulisi harkita potilailla, joilla on käytössä Casodex yhdessä LHRH-analogihoidon 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), lääkäreiden 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**

Casodexin ja LHRH-analogien välillä ei ole todettu farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

*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 terapeuttinen 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 tulisi 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. simetidiinin 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 kumariinantikoagulantin, varfariinin, sen proteiiniin sitoutumiskohdista. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariinantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti Casodex-valmisteen kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa Casodex-valmistetta potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariinantikoagulantteja, 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

Casodex 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). Casodex on yleensä hyvin siedetty ja haittavaikutukset aiheuttavat harvoin hoidon keskeytyksiä.

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Tapahtuma Casodex 50 mg (+LHRH-analogihoito)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia

Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angiooedeema ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus
	Yleinen	Uneliaisuus
Sydän	Yleinen	Sydäninfarkti <sup>6</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu), sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>2</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakivut, ummetus, pahoinvointi
	Yleinen	Dyspepsia, ilmavaivat
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltatauti, hypertransaminasemia <sup>3</sup>
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta <sup>4</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Hiustenlähtö, hirsutismi / hiusten tai karvojen uudelleen kasvu, ihon kuivuminen, kutina, ihottuma
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktiot
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus <sup>5</sup>
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus, turvotus
	Yleinen	Rintakivut
Tutkimukset	Yleinen	Painonnousu

1. Tämä havaittiin 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.
2. 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.
3. Muutokset maksan toiminnassa ovat harvoin vakavia. Ne olivat yleensä ohimeneviä ja parantuivat tai vähentyivät hoidon jatkuessa tai keskeytettäessä hoito (ks. kohta 4.4).
4. 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.
5. Samanaikainen kastroatio saattaa pienentää esiintyvyyttä.

6. Todettu farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa eturauhassyöpää on hoidettu LHRH-agonistilla ja anti-androgeenilla. Riski näyttää lisääntyvän kun Casodex 50 mg:aa käytetään yhdessä LHRH-agonistin kanssa. Riski ei näytä lisääntyvän käytettäessä Casodex 150 mg:aa eturauhassyövän monoterapiassa.

Pidentynyt protrombiiniaika / suurentunut INR-arvo: Casodex-valmisteen 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 / Antiandrogeenit.  
*ATC koodi:* L02BB03

Casodex on ei-steroidaalinen antiandrogeeni, eikä sillä ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota, ja inhiboi näin androgeenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on seurausta tästä inhibitiosta.

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

Casodex on rasemaatti, jonka antiandrogeeninen aktiivisuus on pääosin (R)-enantiomeerin aiheuttama.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Casodex absorboituu hyvin peroraalisen annostelun jälkeen. Ruualla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

(S)-enantiomeeri poistuu elimistöstä nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka puoliintumisaika plasmassa on noin 1 viikko.

Pitkäaikaishoidossa bikalutamidin (R)-enantiomeerin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kymmenkertaisia verrattuna Casodex 50 mg kerta-annoksen jälkeen mitattuna. Annosteltaessa Casodexia 50 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin *steady state* -plasmapitoisuudeksi noin 9 mikrog/ml ja tasapainotila saavutetaan pitkästä puoliintumisajasta johtuen noin kuukauden hoidon jälkeen.

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

(R)-enantiomeerin eliminaatio plasmasta on hidastunut.

Bikalutamidi on huomattavassa määrin proteiineihin sitoutuneena (rasemaatti 96 %, (R)-bikalutamidi 99,6 %) ja metaboloituu suurelta osin (oksidaation ja glukuronidaation kautta). Sen metaboliitit poistuvat munuaisten kautta ja sapen mukana suunnilleen yhtä suuressa määrin.

Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että keskimääräinen (R)-bikalutamidin pitoisuus siemennesteessä oli 4,9 mikrog/ml miehillä, jotka käyttivät Casodex 150 mg -tabletteja. Naiseen sukupuoliyhdyntäessä 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* oksidaasientsyymien induktori eläimillä. Näihin ominaisuuksiin liittyy eläimillä muutoksia kohde-elimissä, kuten tuumori-induktiota. Entsyymi-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 vertailukoivilla. 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

Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti  
Hypromelloosi  
Makrogoli 300  
Titaanidioksidi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

### 6.3 Kesto aika

5 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**

11863

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.6.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2007

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Casodex® 50 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 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 6,5 mm, märkt med CDX50/Casodex-logo.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av långt framskriden prostatacancer tillsammans med en analogbehandling med luteiniserande hormon-frisättande hormon (LHRH) eller kirurgisk kastrering.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Vuxna män, även äldre*

En tablett en gång dagligen. Casodex-behandlingen ska inledas samtidigt med LHRH-analogbehandling eller den kirurgiska kastreringen.

*Barn*

Casodex är kontraindicerat för barn.

*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 50 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 ökad ackumulering av bikalutamid. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av Casodex till patienter som har medelsvår eller svår leversvikt.

Regelbunden uppföljning av leverfunktionstester bör övervägas för att detektera eventuella leverförändringar. 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.

Nedsatt glukostolerans har konstaterats hos män som fått LHRH-analogbehandling. Detta kan leda till manifestation av diabetes eller försämrad glykemisk kontroll hos patienter som redan konstaterats ha diabetes. Uppföljning av blodsockret bör därför övervägas hos patienter som använder Casodex tillsammans med LHRH-analogbehandling.

Bikalutamid 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 bikalutamid 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**

Det finns inga data som visar på farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner mellan Casodex och LHRH-analoger.

*In vitro*-studier indikerar att (R)-bikalutamid är en hämmare av CYP3A4. Det har också en svag hämmande effekt på aktiviteten hos CYP2C9, 2C19 och 2D6.

Även om kliniska studier, med antipyryn som markör av aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP), inte påvisat någon potentiell läkemedelsinteraktion med bikalutamid, ökade den totala exponeringen (AUC) av midazolam med upp till 80 % efter samtidig administrering av bikalutamid 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 iakttas 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 hämma 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 kumarinantikoagulanter 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Casodex tolereras i allmänhet väl, och biverkningarna orsakar sällan avbrott i behandlingen.

Organsystem	Frekvens	Händelse Casodex 50 mg (+LHRH-analogbehandling)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, angioödem och urtikaria
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Minskad libido, depression

Organsystem	Frekvens	Händelse Casodex 50 mg (+LHRH-analogbehandling)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Svindel
	Vanliga	Sömnighet
Hjärtat	Vanliga	Hjärtinfarkt <sup>6</sup> (dödsfall har rapporterats), hjärtsvikt <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom <sup>2</sup> (dödsfall har rapporterats)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, förstoppning, illamående
	Vanliga	Dyspepsi, gasbildning
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatotoxicitet, gulsot, hypertransaminasemi <sup>3</sup>
	Sällsynta	Leversvikt <sup>4</sup> (dödsfall har rapporterats)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hirsutism/återväxt av hår, torr hud, pruritus, hudutslag
	Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstörtel	Mycket vanliga	Gynekomasti och ömhet i bröstet <sup>5</sup>
	Vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, ödem
	Vanliga	Smärtor i bröstet
Undersökningar	Vanliga	Viktökning

1. Detta 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.
2. 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.
3. Förändringar i leverfunktionen är sällan allvarliga. De var vanligtvis övergående och upphörde eller förbättrades vid fortsatt behandling eller då behandlingen avbröts (se avsnitt 4.4).
4. 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.
5. Samtidig kastrering kan reducera frekvensen.
6. Har konstaterats i en farmakoepidemiologisk studie, där prostatacancer har behandlats med LHRH-agonist och en antiandrogen. Risken tycks öka, när Casodex 50 mg används i kombination med en LHRH-agonist. Risken tycks inte öka, då Casodex 150 mg används som monoterapi mot 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](http://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.

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

Casodex är ett racemat, vars antiandrogena aktivitet huvudsakligen orsakas av (R)-enantiomeren.

### **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 50 mg. Vid dosering av Casodex 50 mg dagligen erhålls en jämviktskoncentration för (R)-enantiomeren i plasma på cirka 9 mikrog/ml, och jämvikten uppnås på grund av den långa halveringstiden efter cirka en månads 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)-bikalutamid 99,6 %) 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 sädesvätska var

4,9 mikrog/ml hos män som fick Casodex 150 mg-tabletter. Mängden bicalutamid 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**

Bicalutamid 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 antiandrogener 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 återhämningsperiod 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**

Laktosmonohydrat  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Hypromellos  
Makrogol 300  
Titandioxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga kända.

### **6.3 Hållbarhet**

5 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**

11863

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

Datum för det första godkännandet: 12.6.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 23.3.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.11.2021