

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Casodex-50, filmomhulde tabletten 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Casodex-50 bevat per tablet 50 mg bicalutamide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Een tablet bevat 61 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De palliatieve behandeling van gemetastaseerd inoperabel prostaatcarcinoom in combinatie met chemische of chirurgische castratie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen inclusief ouderen

Een tablet (50 mg) eenmaal daags.

Pediatrische patiënten

Casodex mag niet worden gebruikt bij kinderen.

Gestoorte nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie. Er is geen ervaring met de toepassing van bicalutamide bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Gestoorte leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht gestoorde leverfunctie. Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis kan mogelijk verhoogde accumulatie optreden. Op theoretische gronden kan in dit geval een dosering van 1 tablet om de andere dag worden overwogen, hier bestaat echter geen ervaring mee (zie ook 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).

Casodex dient niet te worden gegeven aan patiënten die bij gebruik een overgevoeligheidsreactie hebben vertoond voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van terfenadine, astemizole of cisapride met bicalutamide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aanvang van de behandeling dient plaats te hebben onder direct toezicht van een arts met ervaring op het gebied van toediening van bicalutamide.

Bicalutamide wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd. Onderzoeksgegevens suggereren dat de eliminatie langzamer kan zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en dat dit kan leiden tot een toegenomen accumulatie van bicalutamide. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van bicalutamide bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis.

Vanwege mogelijke hepatische veranderingen dient het periodiek testen van de leverfunctie te worden overwogen. Het merendeel van de veranderingen treedt naar verwachting op in de eerste 6 maanden van de bicalutamidetherapie.

Bij gebruik van bicalutamide zijn in zeldzame gevallen ernstige hepatische veranderingen en leverfalen waargenomen (zie rubriek 4.8) en er zijn gevallen met dodelijke afloop gemeld. Als de veranderingen ernstig zijn, dient de bicalutamidetherapie te worden gestaakt.

Bij mannen die LHRH-analogen kregen toegediend is een verlaging van de glucosetolerantie waargenomen. Dit kan zich manifesteren als diabetes of een afname van de controle over de bloedsuikerwaarde bij patiënten met bestaande diabetes. Daarom moet zorgvuldige bloedglucosecontrole worden overwogen bij patiënten die bicalutamide krijgen in combinatie met LHRH-analogen.

Er is aangetoond dat bicalutamide cytochroom P450 (CYP 3A4) remt. Om die reden is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die voornamelijk door CYP 3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Androgeendepriatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts voorafgaand aan het starten met bicalutamide een afweging te maken van de voordelen en risico's, waaronder de kans op Torsade de pointes.

Omdat bicalutamide mogelijk morfologische veranderingen in spermatozoa kan veroorzaken, dienen patiënten en/of hun partners adequate contraceptie te gebruiken vanaf aanvang van de behandeling met Casodex en gedurende 130 dagen na afloop van de behandeling (zie ook rubriek 4.6).

Een toegenomen protrombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR) zijn gerapporteerd in patiënten die gelijktijdig behandeling met bicalutamide en cumarineanticoagulantia ontvingen. Sommige gevallen waren geassocieerd met het risico op een bloeding. Zorgvuldige monitoring van de PT/INR wordt geadviseerd en een dosisaanpassing van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

Patiënten met zeldzame, erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor enige farmacodynamische of farmacokinetische interacties tussen bicalutamide en LHRH-analogen.

In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat R-bicalutamide CYP 3A4 remt, met een minder sterk remmend effect op de activiteit van CYP 2C9, 2C19 en 2D6.

Hoewel in klinische onderzoeken met antipyrine als marker van de activiteit van cytochroom P450 (CYP) geen bewijs is geleverd voor mogelijke interactie met bicalutamide, bleek de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) tot wel 80% toegenomen na 28 dagen gelijktijdig gebruik met bicalutamide. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index kan een dergelijke verhoging relevant zijn. Om die reden is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van bicalutamide met middelen als ciclosporine en calciumkanaalblockers. Een verlaging van de dosering kan voor deze geneesmiddelen vereist zijn, met name als er aanwijzingen zijn voor een versterkt effect of bijwerkingen. Voor ciclosporine wordt aangeraden de plasmaconcentraties en de klinische omstandigheden zorgvuldig te controleren nadat met bicalutamidetherapie wordt begonnen of gestopt.

Voorzichtigheid is geboden wanneer bicalutamide wordt voorgeschreven met andere geneesmiddelen die geneesmiddeloxidatie kunnen remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. In theorie kunnen hierdoor verhoogde plasmaconcentraties van bicalutamide ontstaan, die zouden kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen.

In vitro-onderzoek heeft uitgewezen dat bicalutamide het cumarineanticoagulans warfarine van de eiwitbindingsplaatsen kan verdringen. Er zijn meldingen geweest van een toegenomen protombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR) bij gelijktijdige toediening met bicalutamide. Het wordt dan ook aanbevolen de PT/INR zorgvuldig te controleren bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met bicalutamide en met cumarineanticoagulantia en een aanpassing van de dosering van anticoagulantia dient overwogen te worden (Zie rubriek 4.4).

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, moet een zorgvuldige afweging worden gemaakt als bicalutamide gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor vrouwen en dient niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor vrouwen en dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bij mannelijk proefdieren is een omkeerbaar nadelig effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Bij mannelijke personen dient rekening gehouden te worden met een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bicalutamide heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er dient echter te worden opgemerkt, dat in sommige gevallen somnolentie kan optreden. Patiënten die dit ervaren dienen voorzichtigheid te betrachten.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek zijn de bijwerkingen als volgt gerangschikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100 - < 1/10$); soms ($\geq 1/1,000 - \leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000 - \leq 1/1,000$); zeer zelden ($\leq 1/10,000$), onbekend (op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

Tabel 1. Frequentie van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bicalutamide 50 mg (+ LHRH-analoog)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	overgevoeligheid, angio-oedeem en urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	verminderd libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	duizeligheid
	Vaak	somnolentie
Hartaandoeningen	Vaak	hartfalen ¹ , myocardinfarct, gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd ¹
	Onbekend	QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	interstitiële longziekte, gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	buikpijn, constipatie, misselijkheid
	Vaak	dyspepsie, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ²
	Zelden	leverfalen ³ , gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	alopecia, hirsutisme/teruggroei van haar, huiduitslag, droge huid, pruritus
	Zelden	fotosensitieve reacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	gynaecomastie en gevoeligheid van de borsten ⁴
	Vaak	erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	asthenie, oedeem
	Vaak	pijn op de borst
Onderzoeken	Vaak	gewichtstoename

¹ Waargenomen in een farmaco-epidemiologisch onderzoek waarin LHRH-agonisten en anti-androgenen werden gebruikt bij de behandeling van prostaatacarcinoom. Het risico leek toegenomen bij gebruik van Casodex 50 mg in combinatie met LHRH-agonisten.

² Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en vaak van voorbijgaande aard, ze verdwenen of verminderden met voortzetting van therapie of na beëindiging hiervan.

³ Leverfalen is in zeldzame gevallen opgetreden bij patiënten die werden behandeld met bicalutamide, maar een causaal verband is niet met zekerheid vastgesteld. Regelmatige controle van de leverfunctie dient te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4)

⁴ Kan gereduceerd worden door gelijktijdige castratie.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Er bestaat geen specifiek antidotum; behandeling dient symptomatisch te zijn. Dialyse werkt mogelijk niet, aangezien bicalutamide sterk

eiwitgebonden is en niet onveranderd in urine wordt aangetroffen. Algemene ondersteunende zorg, waaronder regelmatige controle van de vitale functies, is geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: Hormonen en antihormonen bij maligne aandoeningen, ATC-code: L02 B B03

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Bicalutamide is een niet-steroïde anti-androgeen, zonder andere hormonale activiteit. Het bindt aan androgeenreceptoren zonder genexpressie te activeren, en remt op deze manier de stimulatie door androgenen. Regressie van prostaattumoren is het resultaat van deze remming. Bij een deel van de patiënten kan het stoppen van de behandeling met Casodex leiden tot anti-androgene onttrekkingsverschijnselen.

Bicalutamide is een racemaat waarvan de anti-androgene activiteit bijna uitsluitend van de (R)-enantiomeer afkomstig is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bicalutamide wordt goed maar langzaam geabsorbeerd na orale toediening. Er zijn geen aanwijzingen voor enig klinisch relevant effect van voeding op de biologische beschikbaarheid.

De (S)-enantiomeer wordt snel geklaard in verhouding tot de (R)-enantiomeer, de laatste heeft een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer een week.

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide accumuleert de (R)-enantiomeer in het plasma tot ongeveer het tienvoudige als gevolg van de lange halfwaardetijd.

Bij toediening van 50 mg/dag bicalutamide wordt een 'steady-state' plasmaconcentratie voor de (R)-enantiomeer van ongeveer 9 microgram per ml waargenomen. De 'steady state' wordt bereikt na ongeveer een maand dagelijks doseren. Bij 'steady state' bestaat 99% van de circulerende enantiomeren uit de actieve (R)-enantiomeer.

De farmacokinetiek van de (R)-enantiomeer wordt niet beïnvloed door leeftijd, nierfunctiestoornis of lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis de eliminatie van de (R)-enantiomeer uit het plasma vertraagd is.

Bicalutamide heeft een hoge eiwitbinding (racemisch mengsel 96%, R-bicalutamide 99,6%). In dierstudies is bij de rat passage van de bloedhersenbarrière waargenomen. Bicalutamide wordt metabool geklaard, via oxidatie en glucuronidering. De metabolieten worden in ongeveer gelijke mate via de nieren en de gal uitgescheiden. Na excretie via de gal vindt hydrolyse plaats van de glucuronides. In de urine wordt nauwelijks onveranderd bicalutamide teruggevonden.

In een klinische studie was de concentratie R-bicalutamide in sperma van mannen die Casodex 150 mg toegediend hadden gekregen 4,9 µg/ml. De hoeveelheid bicalutamide die daardoor bij een vrouwelijke partner tijdens de gemeenschap kan worden overgebracht is laag en bedraagt ongeveer 0,3 µg/kg. Dit is lager dan de concentratie die veranderingen bij het nageslacht van laboratoriumdieren teweegbrengt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een sterkwerkend anti-androgeen en geeft enzyminductie van het 'mixed function oxidase' systeem bij dieren. Naast veranderingen in doelorganen worden bij dieren ook schildkliertumoren waargenomen. De relevantie hiervan voor de mens is niet bekend. Enzyminductie is niet waargenomen bij de mens.

Atrofie van de seminifere tubuli van de testes is een voorspelbaar klasse effect van anti-androgenen en is waargenomen voor alle onderzochte soorten. Vier maanden na een 6 maanden studie in ratten, met een voor de mens relevante blootstelling aan bicalutamide, vond herstel plaats van de testiculaire atrofie, maar niet na 24 weken na een 12 maanden studie. Zes maanden na een 12 maanden studie in honden met een 3 tot 7 maal hogere blootstelling dan in de mens vond wel herstel plaats van de testiculaire atrofie.

Na 11 weken vertoonden mannelijke ratten een toegenomen tijd tot succesvolle paring bij een voor de mens relevante blootstelling. Herstel werd waargenomen na 7 weken zonder dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycollaat, polyvidon, magnesiumstearaat (E572), methylhydroxypropyl-cellulose, polyethyleenglycol 300, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C in de oorspronkelijke verpakking.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosje met 30 tabletten in PVC/aluminiumfolie doordrukstrip of doos met 50 tabletten in EAV.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:
RVG 18356 (Casodex-50, filmomhulde tabletten 50 mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 1995

Datum van laatste verlenging: 25 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7; 19 januari 2021.