

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Casodex 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 61 mg laktoze monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z logotipom na eni strani in vtisnjeno jakostjo na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovalega raka prostate v kombinaciji z analogom hormona, ki sprošča luteinizirajoči hormon (LHRH) ali operativno kastracijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški, tudi starejši: 1 tableta (50 mg) enkrat na dan.

Zdravljenje z zdravilom Casodex je treba začeti najmanj 3 dni pred začetkom zdravljenja z analogom LHRH ali sočasno z operativno kastracijo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka.

Okvara jeter: pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter lahko pride do povečanega kopičenja zdravila (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Casodex je kontraindicirano pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Casodex 50 mg je kontraindicirano pri ženskah in ga nosečnice ter doječe matere ne smejo prejemati.

Zdravilo Casodex 50 mg je kontraindicirano pri otrocih.

Sočasno dajanje terfenadina, astemizola ali cisaprida in zdravila Casodex je kontraindicirano.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedbo zdravljenja mora neposredno nadzorovati zdravnik specialist.

Bikalutamid se obsežno presnavlja v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter upočasnijo njegovo izločanje, kar bi lahko povečalo kopičenje zdravila. Zato je zdravlilo Casodex pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter potrebno uporabljati s previdnostjo.

Zaradi možnih jetrnih sprememb so priporočljive redne kontrole delovanja jeter. Spremembe delovanja jeter se večinoma pojavljajo v prvih šestih mesecih zdravljenja z zdravilom Casodex.

Hude jetrne spremembe in odpoved jeter so med zdravljenjem z zdravilom Casodex zasledili redko, poročali so tudi o smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo hude spremembe, je treba zdravljenje z zdravilom Casodex prekiniti.

Pri moških, zdravljenih z agonisti LHRH, so opažali zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko pokaže kot sladkorna bolezen ali izguba urejenosti glikemije pri bolnikih, ki že imajo sladkorno bolezen. Pri bolnikih, ki dobivajo bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH, zato pride v poštev kontroliranje glukoze v krvi.

Raziskave so pokazale, da bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP 3A4), zato je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju z zdravili, ki se pretežno presnavljajo s CYP 3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V redkih primerih so bile pri bolnikih, ki so jemali zdravlilo Casodex 50 mg, opisane fotosenzitivne reakcije. Bolnikom je treba naročiti, naj se med zdravljenjem z zdravilom Casodex 50 mg izogibajo pretiranemu neposrednemu izpostavljanju sončni svetlobi ali UV-svetlobi; v poštev pride uporaba zaščitnih sredstev za sončenje. Če je fotosenzitivna reakcija trdovratnejša in/ali huda, je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT. Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali s prisotnimi dejavniki tveganja za tako podaljšanje in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5), naj zdravnik pred uvedbo zdravila Casodex oceni razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravila, pri čemer naj upošteva tudi možnost razvoja aritmije tipa *torsade de pointes*.

Antiandrogenero zdravljenje lahko povzroči morfološke spremembe pri spermatozoidih. Kljub temu, da učinka bikalutamida na morfologijo sperme niso preučevali in o takih spremembah pri bolnikih, ki so prejemali zdravlilo Casodex niso poročali, bi morali bolniki in /ali njihovi partnerji uporabljati ustrezno kontracepcijo med in še 130 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Casodex.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zdravlilo Casodex so poročali o okrepljenih antikoagulacijskih učinkih kumarina, ki ima lahko za posledico povečanje protrombinskega časa (Prothrombine Time – PT) in mednarodno umerjenega razmerja (International Normalised Ratio – INR). Nekatere primere so povezali s povečanim tveganjem za krvavitve. Svetuje se skrbno spremljanje PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med bikalutamidom in analogi LHRH ni znakov farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Študije *in vitro* so pokazale, da je R-bikalutamid zaviralec CYP 3A4 s šibkejšim zaviralnim učinkom na aktivnost CYP 2C9, 2C19 in 2D6.

Klinične študije, v katerih so kot označevalec aktivnosti citokroma P450 (CYP) uporabili antipirin, sicer niso odkrile znakov možnega medsebojnega delovanja midazolama in bikalutamida, toda povprečna izpostavljenost midazolamu (AUC) se je po 28-dnevni sočasni uporabi z bikalutamidom povečala do 80 %. Pri zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom bi lahko bilo tolikšno povečanje pomembno, zato je sočasno dajanje terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirano (glejte poglavje 4.3), pazljivost pa je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravila Casodex in učinkovin kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Odmerek naštetih zdravil je treba zmanjšati, zlasti kadar se njihov učinek poveča ali se pojavijo neželeni učinki. Pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom je po začetku zdravljenja z zdravilom Casodex in ob njegovi ukinitvi priporočljivo skrbno nadzorovati koncentracije v plazmi ter klinično stanje.

Previdnost je potrebna, kadar predpisujemo zdravilo Casodex hkrati z drugimi zdravili, ki zavirajo oksidacijo zdravil, npr. cimetidinom in ketokonazolom. Teoretično bi se lahko pri hkratnem jemanju tovrstnih zdravil povečala plazemska koncentracija bikalutamida, kar bi lahko privedlo do povečanja neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na beljakovinah. Ob sočasnem dajanju z zdravilom Casodex so poročali o povečanju učinkov varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Če predpišemo zdravilo Casodex bolnikom, ki se že zdravijo s kumarinskimi antikoagulantmi, je priporočljivo skrbno nadzorovati PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulant (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ker zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT, je treba skrbno pretehtati uporabo zdravila Casodex sočasno z zdravili, za katere je ugotovljeno, da povzročajo podaljšanje intervala QT, oziroma z zdravili, ki lahko sprožijo aritmijo tipa *torsade de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin in dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki in druga zdravila (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Casodex je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Zdravilo Casodex je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih so opazili reverzibilno okvaro plodnosti pri samcih (glejte poglavje 5.3). Pri moških je treba predpostaviti pojav obdobja zmanjšane plodnosti ali neplodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo verjetno je, da bi zdravilo Casodex poslabšalo bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Opozoriti pa je treba, da se občasno lahko pojavi zaspanost. Bolniki, ki se jim to zgodi, morajo biti previdni.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki opredeljeni takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni moč oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov

| Organski sistem | Pogostnost | Učinek |
|---|--------------------|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo pogosti | anemija |
| Bolezni imunskega sistema | občasni | preobčutljivost, angioedem, urtikarija |
| Presnovne in prehranske motnje | pogosti | zmanjšan apetit |
| Psihiatrične motnje | pogosti | zmanjšanje libida, depresija |
| Bolezni živčevja | zelo pogosti | omotica |
| | pogosti | zaspanost |
| Srčne bolezni | pogosti | srčni infarkt (poročali so o primerih s smrtnim izidom) ^d , srčno popuščanje ^d |
| | neznana pogostnost | podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5) |
| Žilne bolezni | zelo pogosti | valovi vročine |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | občasni | intersticijska bolezen pljuč, poročali so o smrtnih primerih |
| Bolezni prebavil | zelo pogosti | bolečine v trebuhu, zaprtje, navzea |
| | pogosti | dispepsija, flatulenca |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | pogosti | hepatotoksičnost, zlatenica, zvišanje transaminaz ^a |
| | redki | odpoved jeter ^b , poročali so o smrtnih primerih |
| Bolezni kože in podkožja | pogosti | alopecija, hirzutizem/ponovna rast las/dlak, suha koža, srbenje, izpuščaji |
| | redki | fotosenzitivne reakcije |
| Bolezni sečil | zelo pogosti | hematurija |
| Motnje reprodukcije in dojk | zelo pogosti | ginekomastija in občutljivost prsi ^c |
| | pogosti | erektilna disfunkcija |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | zelo pogosti | astenija, edemi |
| | pogosti | bolečina v prsih |
| Preiskave | pogosti | povečanje telesne mase |

a Jetrne spremembe se redko pojavljajo v hudi obliki in so bile pogosto prehodne; minile ali izboljšale so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi.

b V redkih primerih se je med zdravljenjem z bicalutamidom pojavila odpoved jeter, toda vzročne povezanosti niso z gotovostjo ugotovili. V poštevek pridejo redne kontrole delovanja jeter (glejte tudi poglavje 4.4).

c Lahko se zmanjša s sočasno kastracijo.

d Opaženo je bilo v farmakoepidemiološki študiji o uporabi LHRH agonistov in antiandrogenov za zdravljenje raka prostate. Obstajajo znaki povečanega tveganja pri sočasni uporabi zdravila Casodex 50 mg in LHRH agonistov. Ni znakov povečanega tveganja pri uporabi zdravila Casodex 150 mg kot monoterapije za zdravljenje raka prostate.

Povečanje PT/INR: med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o medsebojnem delovanju kumarinskih antikoagulantov z zdravilom Casodex (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri človeku ni. Specifičnega antidota ni. Zdravljenje je simptomatsko. Dializa predvidoma ne koristi, ker se zdravilo Casodex obsežno veže na beljakovine in se s sečem ne izloča v nespremenjeni obliki. Indicirano je splošno podporno zdravljenje ob pogostem nadzoru osnovnih življenjskih funkcij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, antiandrogeni
Oznaka ATC: L02BB03

Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen brez drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgene receptorje, ne da bi aktiviral gensko ekspresijo, in tako zavira androgeni dražljaj. Posledica tega zaviranja je regresija tumorjev prostate. Prenehanje jemanja zdravila Casodex lahko pri določenih bolnikih klinično povzroči 'antiandrogen odtegnitveni sindrom'.

Zdravilo Casodex je racemat, katerega antiandrogeno delovanje je skoraj izključno omejeno na R-enantiomer.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bikalutamid se po peroralnem jemanju dobro absorbira. Ni podatkov, ki bi kazali na klinično pomemben vpliv hrane na njegovo biološko uporabnost.

Porazdelitev

Pri vsakodnevem jemanju zdravila Casodex 50 mg se (R)-enantiomer zaradi dolge razpolovne dobe približno desetkratno kopiči v plazmi.

Pri vsakodnevem jemanju zdravila Casodex 50 mg so plazemske koncentracije (R)-enantiomera v ravnovesnem stanju približno 9 µg/ml. V ravnovesnem stanju zavzema pretežno aktivni (R)-enantiomer 99 % skupne količine enantiomerov v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Bikalutamid se obsežno veže na beljakovine (racemat 96 %, (R)-enantiomer 99,6 %) in obsežno presnavlja (z oksidacijo in glukuronidacijo). Presnovki se izločajo preko ledvic in žolča v približno enakem razmerju. Klinične študije so pokazale, da je srednja koncentracija R-bikalutamida v spermi moških, ki se zdravijo z zdravilom Casodex 150 mg 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida, s katero bi med spolnim občevanjem lahko prišla v stik ženska partnerica je nizka, približno 0,3 µg/ml. To je pod mejo, ki povzroča spremembe na potomcih laboratorijskih živali.

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro izloča. Pri slednjem je razpolovna doba izločanja iz plazme približno 1 teden.

Posebne skupine bolnikov

Na farmakokinetiko (R)-enantiomera ne vplivajo starost, okvara ledvic in blaga do zmerna okvara jeter. Podatki kažejo, da se pri bolnikih s hudo okvaro jeter (R)-enantiomer iz plazme izloča počasneje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid deluje kot močan antiandrogen in induktor monoooksigenaze pri živalih, ki imajo mešano delovanje. Spremembe na tarčnih organih, vključno z indukcijo tumorjev (Leydigovih celic, ščitnice, jeter) pri živalih, so posledica tega delovanja. Atrofija semenskih cevk je pričakovani učinek antiandrogenov kot skupine in so jo opazili pri vseh raziskovanih živalskih vrstah. Atrofija mod je izginila 4 mesece po končanem odmerjanju v 6-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 1,5-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg). Atrofija mod ni izginila 24 tednov po končanem odmerjanju v 12-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 2-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg). Po 12-mesečni študiji pri ponavljajočih se odmerkih pri psih (pri odmerkih približno 7-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg) je bila pojavnost atrofije mod po koncu 6-mesečnega obdobja po dajanju zdravila enaka pri psih, ki so prejeli zdravilo Casodex in pri kontrolni skupini psov. V študiji plodnosti (pri odmerkih približno 1,5-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg) so imeli samci podgan podaljšan čas do uspešne paritve takoj po 11-tedenskem odmerjanju; povrnitev v normalno stanje je bilo opaženo po 7 tednih brez odmerjanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470b)
povidon
natrijev karboksimetilškrob

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
makrogol 300
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z dvema pretisnima omotoma iz polivinilklorida in aluminijaste folije, ki vsebujeta 14 tablet, skupaj 28 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/00346/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 6. 1996
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 5. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 8. 2021