

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Casodex, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bicalutamidum

Jedna tabletka zawiera 50 mg bicalutamidu.

Substancje pomocnicze –m.in. laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, białe

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z analogami LHRH lub kastracją chirurgiczną.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

U dorosłych mężczyzn oraz pacjentów w wieku podeszłym jedna tabletka (50 mg) raz na dobę. Zaleca się przyjmowanie leku o tej samej porze dnia. Leczenie produktem Casodex należy rozpocząć jednocześnie z zastosowaniem analogów gonadoliberyny (LHRH) lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

Dzieci

Produkt Casodex jest przeciwwskazany u dzieci.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów ze stwierdzonymi umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Casodex należy stosować ze szczególną ostrożnością. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może dochodzić do kumulacji leku (patrz punkt 4.4.).

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Casodex jest przeciwwskazane u kobiet i u dzieci.

Produkt Casodex nie może być stosowany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na bicalutamid lub którykolwiek składnik produktu Casodex.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Casodex z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bikalutamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Obserwacje kliniczne sugerują, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby eliminacja bikalutamidu może być wolniejsza. U tych pacjentów może dochodzić do kumulacji leku w organizmie. U pacjentów ze stwierdzonymi umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Casodex należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Podczas leczenia produktem Casodex zaleca się okresowe badanie parametrów czynności wątroby, ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby są spodziewane podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia produktem Casodex.

Bardzo rzadko obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8.). W tych przypadkach należy przerwać leczenie produktem Casodex.

Stwierdzono, że bikalutamid hamuje aktywność enzymów układu enzymatycznego cytochromu P-450, głównie izoenzymu CYP 3A4. Dlatego podczas leczenia bikalutamidem leki metabolizowane głównie przez izoenzym CYP 3A4 powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.3. i 4.5.).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci cierpiący na rzadkie choroby dziedziczne, takie jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lappa czy zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych między produktem Casodex i analogami LHRH.

W badaniach *in vitro* wykazano, że R-enancjomer bikalutamidu zmniejsza aktywność izoenzymu CYP 3A4, jak również w mniejszym stopniu izoenzymów CYP 2C9, 2C19, 2D6.

Chociaż badania z fenazonem jako markerem aktywności układu enzymatycznego cytochromu P-450 nie wykazały, by bikalutamid oddziaływał z fenazonem, to jednak badania z midazolamem pokazują, że po jednoczesnym przyjmowaniu bikalutamidu i midazolu przez 28 dni średnia powierzchnia pola pod krzywą eliminacji midazolu (AUC) zwiększyła się maksymalnie o 80%. Może to mieć znaczenie szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym. W związku z tym, jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu i bikalutamidu jest przeciwwskazane. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz cyklosporyny lub leków blokujących kanał wapniowy. Może być wskazane zmniejszenie dawki wyżej wymienionych leków, szczególnie, jeśli istnieje możliwość nasilenia działań niepożądanych. Stosując cyklosporynę, zaleca się monitorowanie jej stężenia we krwi oraz stanu klinicznego pacjenta podczas rozpoczynania i po zakończeniu leczenia produktem Casodex.

W przypadku jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz innych leków mających wpływ na procesy utleniania, np. cymetydyny lub ketokonazolu, należy zachować ostrożność ze względu na teoretyczną możliwość zwiększenia stężenia bikalutamidu i zwiększenia częstości działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że produkt Casodex może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny, z jej połączeń z białkami osocza. U pacjentów zażywających jednocześnie produkt Casodex i pochodne kumaryny zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego.

4.6. Ciąża i laktacja

Stosowanie produktu Casodex u kobiet jest przeciwwskazane. Nie stosować leku u kobiet w okresie ciąży ani u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono, aby produkt Casodex wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Ze względu na możliwość występowania senności po zastosowaniu produktu Casodex, należy zachować ostrożność, jeśli wystąpi ten objaw.

4.8. Działania niepożądane

Produkt Casodex jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów. Opisano nieliczne przypadki odstawienia leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Częstości występowania działań nieożądanych zostały podane zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Zaburzenia serca

Rzadko: dławica piersiowa, niewydolność serca, zaburzenia przewodnictwa w sercu np. wydłużenie odstępu PR i QT, niemiaryowości oraz niespecyficzne zmiany w badaniu EKG.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności.

Rzadko: wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd skóry.

Rzadko: suchość skóry.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uderzenia gorąca (mogą być zmniejszone przez równoczesne zastosowanie kastracji).

Często: zmęczenie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zmiany parametrów wątrobowych (zwiększenie aktywności aminotransferaz, zastój w drogach żółciowych, żółtaczka). W bardzo rzadkich przypadkach zmiany były ciężkie. Najczęściej zmiany te były przemijające, ustępowały w trakcie leczenia bikalutamidem lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4.).

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby. Związku przyczynowo–skutkowego między leczeniem produktem Casodex a niewydolnością wątroby nie został ustalony. W trakcie leczenia produktem Casodex zaleca się okresowe badanie parametrów czynności wątroby (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zwiększone napięcie gruczołów piersiowych, ginekomastia (działania te ogranicza przez równoczesne zastosowanie kastracji).

Poniżej wymieniono działania niepożądane, odnotowane podczas badań klinicznych (z częstością $\geq 1\%$), w trakcie których pacjenci byli leczeni produktem Casodex i analogami LHRH. Związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem leków a wystąpieniem tych działań niepożądanych nie został udowodniony, wiele z nich było typowych dla chorych w wieku podeszłym:

Zaburzenia serca: niewydolność serca.

Zaburzenia żołądka i jelit: brak apetytu, uczucie suchości w jamie ustnej, dyspepsja, zaparcia, wzdęcia.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bezsenność, nadmierna senność, zmniejszenie libido.

Zaburzenia układu oddechowego: duszność.

Zaburzenia układu rozrodczego: zaburzenia wzwodu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: częste oddawanie moczu w nocy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: suchość, łysienie lub nadmierne owłosienie, wysypki, nadmierna potliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: cukrzyca, hiperglikemia, obrzęki, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała.

Inne: bóle brzucha, bóle w klatce piersiowej, bóle głowy, ból, bóle w obrębie miednicy, dreszcze.

4.9. Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu Casodex u ludzi. Nie ma swoistej odtrutki dla bikalutamidu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Zastosowanie dializy może nie przynieść spodziewanej poprawy, ponieważ bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Zaleca się leczenie objawowe z monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych i stanu ogólnego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogeny, kod ATC: L02B B03

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem nie wykazującym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z receptorem androgenowym, nie powodując ekspresji genu. W ten sposób zostaje zahamowana stymulacja androgenowa. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego.

U niektórych pacjentów po zakończeniu leczenia produktem Casodex może wystąpić zespół odstawienia antyandrogenów.

Produkt Casodex jest mieszaniną racemiczną. Aktywność antyandrogenową wykazuje prawie wyłącznie enancjomer R.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Bikalutamid po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność produktu.

Enancjomer S jest szybko wydalany, w porównaniu z enancjomerem R, którego okres półtrwania wynosi około jednego tygodnia.

Z powodu długiego okresu półtrwania kumulacja w osoczu bikalutamidu podawanego wielokrotnie w dawce 50 mg raz na dobę zwiększa się około 10-krotnie, w porównaniu z bikalutamidem podanym w pojedynczej dawce.

Podczas podawania produktu Casodex w dawce 50 mg raz na dobę stężenie w osoczu enancjomeru R w stanie stacjonarnym wynosi około 9 mikrogramów/ml. W stanie stacjonarnym enancjomer R stanowi około 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.

Farmakokinetyka enancjomeru R nie zależy od wieku pacjenta, czynności nerek, łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Udowodniono, że ciężka niewydolność wątroby powoduje wolniejszą eliminację enancjomeru R.

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza. Mieszanina racemiczna wiąże się z białkami osocza w 96%, a enancjomer R w 99,6%. Bikalutamid jest przede wszystkim metabolizowany w wątrobie na drodze utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Metabolity są wydalone w moczu i z żółcią w równych proporcjach.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt Casodex jest silnym antyandrogenem. U zwierząt wykazuje także zdolność indukowania enzymów z grupy oksydaz. W wyniku tego działania u zwierząt obserwowano zmiany w narządach, w tym również indukcję wzrostu guzów. Wyniki badań na zwierzętach nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania produktu Casodex u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, magnezu stearynian, powidon, karboksymetyloskrobia sodowa, Makrogol 300, tytanu dwutlenek.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C

Leku nie stosować po upływie terminu ważności, który jest podany na opakowaniu.

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie kartonowe zawierające 2 blistry z folii PVC/Al. po 14 tabletek (28 tabletek).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca UK Ltd.

Silk Road Business Park

Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7333

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17-10-1997, 06-01-2003, 27-12-2007, 10-12-2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10-12-2008

„Casodex” jest znakiem towarowym zastrzeżonym dla AstraZeneca.