

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Casodex[®], 50mg, film tablete
INN: bicalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži bicalutamid 50mg.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 61 mg laktoze, monohidrata.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, blago bikonveksne film tablete, bele boje, koje sa jedne strane imaju utisnut znak proizvođača, a sa druge oznaku CDX50.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje uznapredovalog karcinoma prostate, u kombinaciji sa terapijom analogima lutenizirajući-hormon oslobađajućeg hormona (LHRH) ili hirurškom kastracijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući i muškarce starijeg životnog doba

Jedna film tableta od 50mg dnevno.

Terapiju lekom Casodex treba započeti najmanje 3 dana pre započinjenja terapije LHRH-analogom ili u isto vreme sa hirurškom kastracijom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju bubrega nije potrebno prilagođavanje doza.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata koji imaju blago oštećenu funkciju jetre nije potrebno prilagođavanje doza.

Kod pacijenata sa umereno do teško oštećenom funkcijom jetre može doći do akumuliranja leka (videti odeljak 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Upotreba bicalutamida je kontraindikovana kod dece (videti odeljak 4.3).

4.3. Kontraindikacije

Lek Casodex se ne sme primenjivati kod žena i dece (videti odeljak 4.6).
Preosetljivost na bikalutamid ili pomoćne supstance koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1).
Istovremena primena terfenadina, astemizola ili cisaprida sa lekom Casodex je kontraindikovana (videti odeljak 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Početak terapije treba da bude pod direktnim nadzorom lekara specijaliste.
Casodex se intenzivno metaboliše u jetri. Dokazano je da se njegovo izlučivanje usporava kod pacijenata koji imaju značajnije oštećenu hepatičnu funkciju, što može rezultirati kumulacijom leka sa posledičnim porastom koncentracije leka u krvi. Zbog toga lek Casodex treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa umerenim do teškim oboljenjima jetre.

Zbog mogućeg uticaja na funkciju jetre potrebno je razmotriti periodično sprovođenje funkcionalnih testova jetre. Većina promena se očekuje u toku prvih šest meseci terapije lekom Casodex.
Retko su zabeleženi i slučajevi teškog oštećenja jetre i insuficijencija jetre, nekad sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8.). Ukoliko su poremećaji težeg stepena potrebno je prekinuti terapiju lekom Casodex.

Smanjenje tolerancije na glukozu je zabeleženo kod pacijenata koji uzimaju LHRH agoniste. To može dovesti do pojave dijabetesa ili gubitka kontrole glikemije kod onih pacijenata sa već postojećim dijabetesom. Stoga, treba razmotriti praćenje glukoze u krvi kod pacijenata koji uzimaju Casodex u kombinaciji sa LHRH agonistima.

Dokazano je da Casodex inhibira aktivnost enzima citohrom P450 (CYP 3A4). Stoga se lekovi koji se metabolišu putem navedenog enzima, mogu istovremeno upotrebljavati samo uz veliku opreznost (videti odeljke 4.3. i 4.5.).

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Terapija supresije androgena može produžiti QT interval

Kod pacijenata sa istorijom ili faktorima rizika za produženje QT intervala i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji bi mogli produžiti QT interval (videti odeljak 4.5) lekari treba da procene odnos koristi i rizika, uključujući i potencijal za nastanak *torsade de pointes* pre primene leka Casodex.

Antiandrogena terapija može izazvati morfološke promene spermatozoida. Iako efekat bikalutamida na morfologiju spermatozoida nije ocenjivan i takve promene nisu prijavljivane kod pacijenata koji su uzimali lek Casodex, pacijenti i/ili njihove partnerke treba da koriste odgovarajuće mere kontracepcije tokom i 130 dana nakon terapije lekom Casodex.

Kod pacijenata koji su primali kumarin u kombinaciji sa lekom Casodex prijavljena je potencijacija antikoagulantnog efekta kumarina koja može dovesti do produženja protrombinskog vremena (PT) i internacionalnog normalizovanog odnosa (*International Normalised Ratio (INR)*). Neki slučajevi bili su povezani sa povećanim rizikom od krvarenja. Preporučuje se praćenje odnosa PT/INR i treba uzeti u obzir prilagođavanje doze antikoagulansa (videti odeljke 4.5 i 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nema podataka o postojanju farmakodinamskih ili farmakokinetičkih interakcija leka Casodex i LHRH analoga.

In vitro studije su pokazale da R-bikalutamid inhibitor CYP 3A4, sa manje inhibitornih efekta na aktivnost CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

U ispitivanjima u kojima je antipirin korišćen kao marker aktivnosti citohroma P450 (CYP) nisu ustanovljene značajne interakcije koje bi se mogle dovesti u vezu sa primenom leka Casodex. Uprkos tome, podatak da se pri istovremenom davanju bikalutamida i midazolama, ukupan sadržaj midazolama u krvi povećava nakon 28 dana za oko 80%, mora se uzeti u obzir. To je od posebnog značaja za lekove koji imaju malu terapijsku širinu, pa je istovremeno davanje bikalutamida sa terfenadinom, astemizolom ili cisapridom kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Oprez je neophodan tokom istovremene primene bikalutamida i ciklosporina ili kalcijumskih antagonista. Kod upotrebe ovih lekova potrebno je prilagođavanje doza, posebno ukoliko ima dokaza o pojačanom dejstvu ili pojavi neželjenih efekata leka. Kod upotrebe ciklosporina, savetuje se praćenje koncentracije leka u plazmi i praćenje kliničke slike pacijenata, pilikom započinjanja ili prestanka terapije lekom Casodex.

Treba biti oprezan i kada se lek Casodex propisuje sa drugim lekovima koji mogu inhibirati oksidativni metabolizam, npr. sa cimetidinom ili ketokonazolom. Teoretski, primena navedenih lekova može usloviti porast koncentracije leka Casodex u krvi i pojačati učestalost pojave i intenzitet neželjenih reakcija.

In vitro studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans, varfarin, iz veze sa proteinima. Bilo je prijava povećanog efekta varfarina i drugih kumarinskih antikoagulanasa kada su se primenjivali istovremeno sa lekom Casodex. Iz tog razloga, preporučuje se praćenje PT/INR a treba razmotriti i podešavanje doze antikoagulansa, ukoliko Casodex primenjuje kod pacijenata koji su na kumarinskoj antikoagulacionoj terapiji videti odeljke 4.4 i 4.8).

Obzirom da terapija supresije androgena može produžiti QT interval, istovremenu primenu leka Casodex sa lekovima koji produžavaju QT interval ili lekovima koji mogu da indukuju *Torsade de pointes*, kao što su antiaritmici klase IA (npr. hinidin, diizopiramid) ili klase III (npr. amojodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i dr. treba pažljivo evaluirati (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Studije u vezi interakcija sprovedene su samo na odraslima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena bikalutamida je kontraindikovana kod žena. Stoga se ne sme davati trudnim ženama.

Dojenje

Primena bikalutamida je kontraindikovana kod žena koje doje.

Plodnost

U studijama na životinjama primećeno je reverzibilno smanjenje plodnosti muškaraca (videte odeljak 5.3). Kod muškaraca treba predvideti period smanjene plodnosti ili neplodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Mala je verovatnoća da će lek Casodex imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ipak, trebalo bi napomenuti da se povremeno može javiti somnolencija, pa je kod tih pacijenata potreban oprez.

4.8. Neželjena dejstva

U ovom odeljku, neželjena dejstva su definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($\leq 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Tabela 1 Učestalost neželjenih dejstava

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
----------------------	------------	-------------------

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Anemija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Preosetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaj metabolizma i ishrane	Često	Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjeni libido, Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Vrtoglavica
	Često	Somnolencija
Kardiološki poremećaji	Često	Infarkt miokarda (zabeleženi su i slučajevi sa fatalnim ishodom) ⁴ , srčana insuficijencija ⁴
	Nepoznato	Produžnje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Naleti vrućine
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Intersticijalna bolest pluća ⁵ . (prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom).
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Abdominalni bol, Konstipacija, Nauzeja
	Često	Dispepsija, Nadimanje
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹
	Retko	Insuficijencija jetre ² (prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija Hirzutizam/ponovni rast dlaka, Suva koža, Pruritis, Osip
	Retko	Reakcije fotosenzitivnosti
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma često	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma često	Ginekomastija i osetljivost grudi ³
	Često	Eretilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Astenija, Edem

	Često	Bol u grudima
Ispitivanja	Često	Porast telesne mase

¹ Funkcionalni poremećaji jetre veoma retko su teški, imaju prolazni karakter, a potpuna normalizacija nastupa u kasnijim fazama lečenja ili nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4.).

² Navedeno kao neželjeno dejstvo nakon analize postmarketinških podataka. Frekvencija je određena iz incidence prijavljenih neželjenih događaja insuficijencije funkcije jetre kod pacijenata koji su primali terapiju u EPC studijama sa dozom od 150 mg, kod pacijenata koji su primali lek Casodex u otvorenom delu studije.

³ Manja učestalost pri istovremenoj kastraciji.

⁴ Zapaženo u farmako-epidemiološkoj studiji LHRH agonista i antagonista androgena koji se koriste u lečenju karcinoma prostate. Rizik se povećava kada se lek Casodex, 50 mg istovremeno koristi sa LHRH agonistima, ali nije bilo očiglednog porasta rizika kad se lek Casodex, 150 mg koristio kao monoterapija za lečenje karcinoma prostate.

⁵ Navedeno kao neželjeno dejstvo nakon analize postmarketinških podataka. Frekvencija je određena iz incidence prijavljenih neželjenih događaja intersticijalne pneumonije u periodu randomizovanog dela EPC studija sa dozom od 150 mg.

Povećanje PT/INR: u postmarketinškom periodu prijavljene su interakcije kumarinskih antikoagulanasa sa lekom Casodex (videti odeljke 4.4 i 4.5)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 Fax: +381 (0)11 39 51 131
 Website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do sada, nisu opisani slučajevi trovanja kod ljudi. Ne postoji specifični antidot; trebalo bi primeniti simptomatsku terapiju.

Budući da je lek Casodex u visokom procentu vezan za proteine plazme, kao i da se kompletno metaboliše u organizmu, hemodijaliza u slučajevima trovanja ne bi bila efikasna terapijska procedura. Preporučuju se opšta suportivna nega uključujući praćenje vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormonski antagonisti i srodni lekovi, Antiandrogeni

ATC šifra: L02BB03

Mehanizam dejstva

Lek Casodex je antiandrogen nesteroidne strukture koji ne ispoljava drugu endokrinu aktivnost. Vezuje se za androgene receptore, a da pri tome ne utiče na ekspresiju gena, i u potpunosti blokira sve stimulse od strane androgenih hormona. Rezultat ovakve inhibicije je regresija tumora prostate. Kod jednog manjeg broja pacijenata, prekid lečenja lekom Casodex ima za posledicu pojavu antiandrogenog apstinencijalnog sindroma.

Lek Casodex je racemat, pri čemu je antiandrogena aktivnost vezana isključivo za (R)-enantiomer.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle peroralne primene, lek Casodex se dobro resorbuje. Nema dokaza da hrana utiče na njegovu biološku raspoloživost.

Distribucija

Lek Casodex se u visokom procentu vezuje za proteine plazme (racemat 96% (R)-enantiomer >99%), i intenzivno se metaboliše (procesima oksidacije i glukuronidacije). Njegovi metaboliti se eliminišu preko bubrega i žuči u otprilike jednakim procentima.

Biotransformacija

Klirens S-enantiomera značajno je brži u poređenju sa R-oblikom čije poluvreme eliminacije iz plazme iznosi približno 7 dana.

Tokom jednokratne dnevne primene leka Casodex, R-enantiomer se u desetostruko koncentraciji nagomilava (kumulira) u plazmi, što ima za posledicu dugo poluvreme eliminacije.

Koncentracije R-enantiomera u stanju raspodelne ravnoteže ("steady state") iznosi 9mikrograma/mL, tokom primene leka u dozi od 50mg. U stanju ravnotežne koncentracije 99% ukupnih cirkulišućih enantiomera čini aktivni (R)-enantiomer.

Eliminacija

U kliničkim studijama prosečna koncentracija R-bikalutamida u spermi pacijenata koji su dobijali lek Casodex u dozi od 150 mg bila je 4,9 mikrograma/mL. Količina bikalutamida kojoj se potencijalno može izložiti žena tokom odnosa je mala i ekstrapolacijom je procenjena na približno 0,3 mikrograma/kg. Ovo je niže od koncentracija koje su kod laboratorijskih životinja imale uticaj na potomstvo.

Posebne populacije

Na farmakokinetičko ponašanje R-enantiomera ne utiču životna doba, oštećenje funkcije bubrega ili blaga do umereno oštećena funkcija jetre. Ima podataka da se kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, (R)-enantiomer sporije eliminiše iz plazme.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bikalutamid je snažan antiandrogen i induktor enzima hepatične mešovite oksidaze kod životinja. Promene na ciljnim organima, uključujući i indukciju tumora, kod životinja su povezani sa ovim aktivnostima. Atrofija semiferoznih tubula testisa je predviđen klasni efekat anti-androgena i uočena je kod svih posmatranih vrsta. Do oporavka od testikularne atrofije došlo je 4 meseca nakon završetka doziranja u šestomesečnoj studiji na pacovima (pri dozama od približno 1,5 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg). Nije uočen oporavak u 24. nedelji nakon završetka doziranja u dvanaestomesečnoj studiji na pacovima (pri dozama od približno 2 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg). Nakon dvanaestomesečnog ponovljenog doziranja kod pasa (pri dozama od približno 7 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg) incidenca atrofije testisa bila je ista kod lečenih pasa i kontrolne grupe nakon perioda oporavka od 6 meseci. U studiji plodnosti (pri dozama od približno 1,5 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg) kod

mužjaka pacova bilo je povećano vreme do uspešnog parenja odmah nakon 11 nedelja doziranja, oporavak je uočen nakon 7 nedelja od prekida doziranja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Magnezijum-stearat;
Povidon;
Natrijum- skrobglikolat;

Obloga (film) tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 300;
Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Alu folija), u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera od po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD,
Bulevar Vojvode Mišića 15 A, Beograd-Savski venac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-04-1219/03 3594/2008/12

515-01-03420-13-001

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02159-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

04.08.2003. 09.10.2008.
04.11.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.