

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО ОСИГУРЯВАНЕ	
Национален център за безопасност на лекарствата	
№ 8630/23.02.04г.	
050/10.02.04	<i>Менча</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Casodex® 150 mg
Казодекс® 150 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg bicalutamide (бикалутамид) (INN)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бяла филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

При пациенти с локално авансирал рак на простата (T3-T4 и N, MO; T1-T2, N+, MO), Казодекс 150 mg се препоръчва като незабавна терапия или самостоятелно или като адювантно към лечението чрез радикална простектомия или лъчетерапия (виж Фармакодинамични свойства).

Казодекс 150 mg е показан също за пациенти с локално авансирал, неметастазирал рак на простатата, за които оперативна кастрация или друга медицинска интервенция не е подходяща или неприемлива.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Възрастни мъже, включително и в напреднала възраст: 150 mg перорално веднъж дневно.

Casodex 150 mg трябва да бъде приеман поне 2 години или до прогресия на заболяването.

Бъбречно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко изразено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено до тежко чернодробно може да се наблюдава повишено кумулиране (виж. Раздел 4.4 "Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба")

4.3. Противопоказания

Casodex 150 mg е противопоказан при жени и деца.



Казодекс не трябва да се дава на болен, който е имал реакция на свръхчувствителност към активната субстанция или помощните вещества.

Прилагането на Casodex заедно с терфенадин, астемизол или цизаприд е противопоказано. (виж раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарствени вещества и други форми на взаимодействие).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Bicalutamide се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Има данни, че елиминирането му може да е забавено при лица с тежко чернодробно увреждане и това може да доведе до известно кумулиране на bicalutamide. Поради това Казодекс 150 mg трябва да се прилага внимателно при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Трябва да се има предвид периодично изследване на чернодробната функция поради възможност от промени в черния дроб. Очаква се повечето случаи да се наблюдават през първите 6 месеца от лечението с Казодекс.

Рядко са наблюдавани тежки чернодробни промени при лечение с Казодекс 150 mg (виж Възможни странични явления). Ако промените са тежки, лечението с Казодекс 150 mg трябва да се преустанови.

Пациенти, които имат обективна прогресия на заболяването и повишено PSA, лечението с Казодекс трябва да се преустанови.

Доказано е, че bicalutamide инхибира цитохром P450 (CYP 3A4) и поради това трябва да се внимава когато се прилага едновременно с лекарства, които се метаболизират предимно с помощта на CYP 3A4 (виж Противопоказания и Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие).

Пациенти чувствителни към лактоза трябва да знаят, че всяка таблетка Казодекс 150 mg съдържа 183 mg лактозен монохидрат.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени вещества и други форми на взаимодействие

Проучвания *in vitro* са доказали, че R-Казодекс е инхибитор на CYP 3A4, с по-слаб инхибиращ ефект върху CYP 2C9, 2C19 и 2D6.

Въпреки че клиничните проучвания с използване на антипирин като маркер за активността на P450 (CYP) не са показали данни за потенциал на Казодекс за лекарствени взаимодействия, средната експозиция на мидазолам (AUC) е била увеличена с до 80% след едновременно приложение на Казодекс в продължение на 28 дни. Такова увеличение би могло да има значение при лекарства с тесен терапевтичен индекс. Поради това едновременната употреба на терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказана и трябва да се внимава при едновременна



приложение на Казодекс със съединения като циклоспорин и калциеви антагонисти. Може да се наложи намаление на дозата при тези лекарства, особено ако има данни за засилване на ефекта или нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се стриктно наблюдение на плазмените реакции на циклоспорина и на клиничното състояние след започване или преустановяване на лечение с Казодекс.

Нужно е внимание при предписване на Казодекс с други лекарства, които може да инхибират лекарственото оксидиране, напр. циметидин и кетоконазол. Теоретически това може да доведе до повишени плазмени концентрации на Казодекс, което да предизвика засилване на нежеланите ефекти.

Проучвания *in vitro* са показали, че Casodex 150 mg може да измести кумаринования антикоагулант варфарина от местата на свързване с плазмените протеини. Поради това, при започване на лечение с Casodex 150 mg при пациенти, които вече получават кумаринови антикоагуланти, се препоръчва внимателно да се следи протромбиновото време.

4.6. Бременност и кърмене

Casodex 150 mg е противопоказан при жени и не трябва да се дава на бременни жени и кърмачки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечение с Casodex 150 mg не се наблюдават ефекти по отношение на способността на пациентите да шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани реакции

Фармакологичното действие на bicalutamide може да породи някои нежелани реакции.

Те включват:

Най-общи (>10%):

Гинекомастия, чувствителни гърди. Голяма част от пациентите получаващи Казодекс 150 mg като моно терапия изпитват гинекомастия и/или болезненост на гърдните жлези. Има данни в проучванията, че тези симптоми са тежки до 5% от пациентите. Гинекомастията може да не отзвучи спонтанно следвайки преустановяването на терапията, особено след продължително лечение.

Чести (>1%):

Топли вълни, сърбеж, астения, алоpecia, окосмяване, суха кожа, намалено либидо, гадене, импотенция, повишаване на теллото.

Редки (>0.1% до 1%):

Болки в корема, депресия, диспепсия и хематурия.



Чернодробните промени (повишени стойности на трансаминазите, холестоза и жълтеница) са рядко тежки. Промените често са преходни, като отзвучават или настъпва подобрение въпреки продължаването на лечението или след прекратяването му. Чернодробно нарушение се случва много рядко при пациенти лекувани с bicalutamide, но не е установена със сигурност причинна връзка. Трябва да се има предвид периодичен контрол на чернодробната функция (виж Предупреждения и предпазни мерки).

4.9. Предозиране

Няма опит с предозиране при човека. Няма специфичен антидот; лечението трябва да бъде симптоматично. Диализата може да не помогне, тъй като Casodex 150 mg е свързан във висока степен с плазмените протеини и не се отделя в непроменен вид в урината. Показани са общи поддържащи мерки, включително често проследяване на виталните показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Антиандроген, АТС код LO2 B B03

Casodex 150 mg е нестероиден антиандрогенен продукт, без друга ендокринна активност. Той се свързва с андрогенните рецептори, без да активира генната експресия и по този начин инхибира андрогенния стимул. Това инхибиране води до регресиване на туморите на простатата.

Клинично преустановяването на Казодекс води до 'синдром на антиандрогенно отнемане' в група от пациентите.

Казодекс 150 mg е изследван като лечение на локализиран (T1-T2 N0 или NX, M0) или локално авансирал (T3-T4, за всяко N, M0; T1-T2, N+, M0) неметастазирал рак на простатата при комбиниран анализ на три плацебо контролирани двойно слепи проучвания при 8113 пациента, където Казодекс е прилаган като незабавна хормонално лечение или като адювантно на радикалната простектомия или лъчетерапия. При средно 5.4 годишно проследяване 19.7% и 23.6% от всички пациенти на Казодекс и плацебо, съответно, са получили обективна прогресия на болестта.

В подгрупата от пациенти с локализиран или локално авансирал рак на простатата, които не са третирани чрез радикална простектомия или лъчетерапия, незабавното лечение с Казодекс 150 mg значително намалява риска от прогресия на заболяването (Hazard Ratio HR=0.53; 95% CI 0.42 до 0.65). Статистически значимо намаляване на риска от обективна прогресия на болестта е наблюдавана също и в подгрупа от пациенти с локално авансирало заболяване, които приемат Казодекс



като адювантно лечение на радикалната простектомия или лъчетерапия (HR=0.67; 95% CI 0.56 до 0.82).

Понижен риск от развитие на болестта е наблюдаван при повечето групи пациенти, но това е най-осезаемо при пациенти с най-висок риск от прогресия на заболяването. Затова е възможно лекарите да вземат решението, че оптималната терапия за пациент със занижен риск от прогресия е да отложи хормоналната терапия докато не се появят симптоми за развитите на болестта.

Няма разлика по отношение на преживяемостта със 15.2% смъртност (HR=1.03; 95% CI 0.92 до 1.15). Въпреки това се наблюдават някои тенденции при направени анализи на подгрупите с пациенти получаващи Казодекс самостоятелно като незабавна терапия.

- Пациенти с локализиран рак, които получават Казодекс самостоятелно проявяват тенденция към понижена преживяемост, в сравнение с пациенти на плацебо (HR=1.23; 95% CI 1.00 до 1.50). С оглед на тези резултати, профилът полза-риск за употреба на Казодекс не се счита подходящ за тази група пациенти.
- Пациенти с локално авансирал рак са показали тенденция към по-висока преживяемост с Казодекс в сравнение с плацебо (HR=0.81; 95% CI 0.63 до 1.04)
- При пациентите с адювантно лечение резултатите за преживяемостта не са готови. Няма разлика след 5.4 години проследяване.

В отделна програма, ефективността на Казодекс 150 mg за лечение на пациенти с локално авансирал неметастазирал рак на простата, за които е наложително незабавна кастрация, е била доказана чрез комбинирания анализ на 2 проучвания на 480 пациенти с нелекуван неметастазирал (M0) рак на простатата.

При 56% смъртност и средно проследяване на 6.3 години, не е установена значителна разлика в преживяемостта между Казодекс и кастрация (HR=1.05 (CI 0.81 до 1.36)); от еквивалентността на двете терапии, обаче не може да се направи статистическо заключение.

Комбиниран анализ на данните за преживяемост при 805 пациенти с неметастазирало заболяване (M1) с 43% обща смъртност, Казодекс се оказва по-малко ефективен в сравнение с кастрацията по отношение на преживяемостта (HR=1.30 (CI 1.04 до 1.65)) с цифрова разлика във времето за преживяемост от 42 дни (6 седмици) сравнено със средно време за преживяемост от 2 години.

5.2. Фармакокинетични свойства

Bicalutamide се резорбира добре след перорално приложение. Няма данни за някакъв клинично значим ефект на храната върху бионаличността му.

(S)-енантиомерът се отделя бързо в сравнение с (R)-енантиомера, като последният има време на полуелиминаране от плазмата около 1 седмица.



При ежедневно прилагане на Casodex 150 mg (R)-енантиомерът кумулира приблизително десетократно в плазмата поради дългото си време на полуелиминиране.

Равновесни плазмени концентрации на (R)-енантиомера от приблизително 22 mcg/ml са наблюдавани при прилагане на Casodex 150 mg в дози 150 mg дневно. В равновесно състояние основният активен (R)-анантиомер представлява 99% от общо циркулиращите енантиомери.

Фармакокинетиката на (R)-енантиомера не се повлиява от възрастта, наличието, на бъбречно увреждане или на леко до умерено чернодробно увреждане. Има доказателства, че при лица с тежко чернодробно увреждане (R)-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата.

Bicalutamide се свързва във висока степен с плазмените протеини (рацематът – в 96%, R-енантиомерът > 99%) и се метаболизира силно (окисление и глюкоронидизация); метаболитите му се отделят през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакво съотношение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Bicalutamide е мощен антиандроген и индуктор на оксидазите със смесена функция при животните. Промените в прицелния орган при животните, включително и туморна индикация, са свързани с тази активност. Ензимна индукция не е наблюдавана при човека. Няма данни от предклиничните изпитания, за които да се счита, че са свързани с лечението на пациентите с напреднал рак на простатата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Casodex 150 mg включва следните помощни вещества:

Lactose, Magnesium Stearate, Hypromellose, Macrogol 300, Povidone, Carboxymethyl amidon sodium и Titanium dioxide

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални мерки за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Блистери от 28 филмирани таблетки



6.6. Указания за употреба/работа с препаратa

Няма специални предпази мерки

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca UK Limited

600, Capability Green,

Luton, LU1 3LU, UK

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030377

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

26 май 2003 г.

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНО АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

2003-10-17

