

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Казодекс 50 mg филмирани таблетки
Casodex 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg бикалутамид (*bicalutamide*).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бяла филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднал рак на простатата в комбинация с лечение с аналог на LHRH или оперативна кастрация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни мъже, включително и в старческа възраст: една таблетка (50 mg) веднъж дневно.

Лечението с Казодекс трябва да започне най-малко 3 дни преди започване на терапия с аналога на LHRH или едновременно с оперативната кастрация

Педиатрична популация: Казодекс е противопоказан при деца.

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 чернодробно увреждане. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане може да се наблюдава повишено кумулиране (вж. точка 4.4.).

4.3 Противопоказания

Казодекс е противопоказан при жени и деца (вж. точка 4.6).

Казодекс не трябва да се дава на болен, който е имал реакция на свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на този продукт.

Едновременното приложение на Казодекс с терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказано.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Казодекс 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 Казодекс. Поради това, Казодекс трябва да се прилага внимателно при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Необходимо е да се провежда периодично изследване на функцията на черния дроб, поради възможности за чернодробни промени. Повечето от промените се очакват в първите 6 месеца от терапията с Казодекс.

Тежки чернодробни промени и чернодробна недостатъчност са наблюдавани рядко при употребата на Казодекс, и са съобщени случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). Лечението с Казодекс трябва да се преустанови, ако промените са тежки.

Наблюдава се понижен глюкозен толеранс при мъже, получаващи LHRH агонисти. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичен контрол при пациенти с предшестваш диабет. Затова трябва да се обмисли проследяване на кръвната захар при пациенти, получаващи Казодекс 50 mg в комбинация с LHRH агонисти.

Казодекс показва известно инхибиране на цитохром P450 (CYP 3A4), така че е нужно внимание при едновременно предписване с лекарства, метаболизирани предимно от CYP 3A4, вжте точки 4.3 и 4.5.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозната непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или понижена глюкозо-галактозна абсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Терапия с андрогенна депривация може да удължи QT-интервала.

При пациенти с история или рискови фактори за удължаване на QT-интервала и при пациенти, приемащи съпътстващи лекарствени продукти, които биха могли да удължат QT-интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да оценят съотношението полза-риск, като вземат предвид възможността за развитие на *Torsade de pointes*, преди започване на лечение с Казодекс.

Антиандрогенната терапия може да причини морфологични промени в сперматозоидите. Въпреки че ефектът на бикалутамид върху морфологията на сперматозоидите не е оценен и такива промени не са съобщени при пациенти, които приемат Казодекс, пациентите и/или техните партньори трябва да спазват адекватна контрацепция по време на и 130 дни след терапия с Казодекс.

Потенциране на ефектите от кумаринови антикоагуланти се съобщава при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с Казодекс, което може да доведе до увеличено протромбиново време (Prothrombin time, PT) и международно нормализирано отношение (International normalized ratio, INR). Някои случаи са били свързани с риск от кървене. Препоръчва се внимателно проследяване на PT/INR и да се има предвид корекция на дозата на антикоагуланта (вж. точки 4.5 и 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за никакви фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между Казодекс 50 mg и аналозите на LHRH.

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

Въпреки че клиничните проучвания, използващи антипирин като маркер на активността на цитохром P450 (CYP), не са дали доказателства за потенциал за лекарствени взаимодействия с

бикалутамид, средната експозиция на мидазолам (AUC) е била увеличена до 80% след съвместно прилагане на бикалутамид за 28 дни. Това увеличение може да е от значение за лекарства с тесен терапевтичен индекс. Ето защо едновременното приемане с терфенадин, астемизол и цизаприд е контраиндицирано, и е нужно внимание при предписване на бикалутамид с циклоспорин и блокери на калциевите канали. За тези медикаменти може да е необходимо намаляване на дозата, особено при доказателства за усилване на ефекта или за нежелани лекарствени реакции. За циклоспорин, се препоръчва постоянно мониториране на плазмените концентрации и клиничното състояние, при започване или завършване на терапията с бикалутамид.

Необходимо е внимание при предписване на Казодекс с други лекарства, които могат да блокират оксидацията, например циметидин и кетоконазол. Теоретично, това би могло да доведе до увеличени плазмени концентрации на Казодекс и респективно до увеличение на нежеланите реакции.

Проучвания *in vitro* показват, че бикалутамид може да измести кумариновия антикоагулант варфарин от местата на свързване с плазмените протеини. Има съобщения за повишен ефект на варфарин и други кумаринови антикоагуланти, когато са прилагани едновременно с Казодекс. Поради това, при пациенти на лечение с Казодекс, които едновременно получават кумаринови антикоагуланти, се препоръчва внимателно проследяване на PT/INR и да се има предвид корекция на дозата на антикоагуланта (вж. точки 4.4 и 4.8).

Тъй като лечението с андрогенна депривация може да удължи QT-интервала, трябва внимателно да се оцени едновременната употреба на Казодекс с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала или могат да предизвикат *Torsade de pointes*, като например антиаритмични лекарствени продукти от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици, (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Казодекс е противопоказан при жени и не трябва да се дава на бременни жени.

Кърмене

Казодекс е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет

Обратимо увреждане на мъжкия фертилитет се наблюдава при проучвания с животни (вж. точка 5.3).

Трябва да се допусне период на субфертилитет или инфертилитет при мъже.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Казодекс да увреди способността на пациентите да кормуват или да работят с машини. Въпреки това трябва да се отбележи, че понякога се наблюдава сомнолентност. Засегнатите пациенти трябва да са предпазливи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Казодекс като правило се понася добре и само при малко пациенти лечението е било преустановено поради нежелани реакции.

В този раздел групирането по честота е дефинирано по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Честота на нежеланите реакции

Система Орган Клас	Честота	Казодекс 50 mg (+аналог на LHRH)
Кръв и лимфна система	Много Чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност, ангиоедем и уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит
Психични нарушения	Чести	Понижено либидо, депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност
	Чести	Сомнолентност
Сърдечни нарушения	Чести	Миокарден инфаркт (съобщени са случаи с фатален изход) ^а , сърдечна недостатъчност ^а
	Неизвестна честота	Удължаване на QT-интервала
Съдови нарушения	Много чести	Топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Интерстициална белодробна болест ^б . Съобщени са случаи с фатален изход.
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Абдоминална болка, констипация, гадене
	Чести	Диспепсия, метеоризъм
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност, жълтеница, хипертрансаминаземия ^в
	Редки	Чернодробна недостатъчност ^г . Съобщени са случаи с фатален изход.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, хирзутизъм/ възстановяване на окосмяването, суха кожа, сърбеж, обрив
	Редки	Реакция на фоточувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Гинекомастия и болезненост на гърдите ^д
	Чести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения, едем
	Чести	Болка в гръдния кош

Система Орган Клас	Честота	Казодекс 50 mg (+аналог на LHRH)
Изследвания	Чести	Повишаване на теглото

а Наблюдавана е във фармакоепидемиологично проучване с LHRH агонисти и анти-андрогени, използвани в лечението на рак на простатата. Наблюдава се повишаване на риска, когато Казодекс 50 mg е използван в комбинация с LHRH агонисти.

б Включена като нежелана лекарствена реакция, след преглед на постмаркетинговите данни. Честотата е определена въз основа на честотата на докладване на интерстициална пневмония, в периода на рандомизирано лечение в проучванията за ЕРС с Казодекс 150 mg.

в Чернодробните изменения рядко са тежки, като често са с преходен характер. Те изчезват или се подобряват с продължение на терапията или след нейното прекратяване.

г Включена като нежелана лекарствена реакция, след преглед на постмаркетинговите данни. Честотата е определена въз основа на честотата на докладване на чернодробна недостатъчност, като нежелано събитие в откритото рамо с Казодекс, в проучванията за ЕРС с Казодекс 150 mg.

д Може да бъде редуцирана от съпътстваща кастрация.

Удължени PT/INR: Съобщени са случаи на взаимодействие на кумаринови антикоагуланти с Казодекс в постмаркетингово наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма натрупан опит с предозиране при човека. Няма специфичен антидот; лечението трябва да бъде симптоматично. Диализата може да не помогне, тъй като Казодекс 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

Фармакотерапевтична група: антиандроген, АТС код: L02 B B03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Казодекс е нестероиден антиандрогенен препарат, 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 регресиране на туморите на простатата. Клинично, прекратяването на приема на Казодекс може да доведе до антиандрогенен синдром на отнемане в част от пациентите.

Казодекс е рацемат, като антиандрогенната активност се дължи почти изключително само на (R)-енантиомера.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

(S)-енантиомерът се отделя по-бързо от (R)-енантиомера, като последният има полуживот на елиминиране около 1 седмица.

При ежедневно прилагане на Казодекс (R)-енантиомерът кумулира приблизително десетократно в плазмата поради дългия си полуживот.

При дневно прилагане на Казодекс в доза 50 mg, са наблюдавани равновесни концентрации на (R)-енантиомера от около 9 microgram/ml. При достигане на равновесните концентрации, основният активен (R)-енантиомер представлява 99% от общо циркулиращите енантиомери.

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

Казодекс се свързва във висока степен с плазмените протеини (рацемат 96%, R-бикалутамид 99,6%) и се метаболизира силно (чрез окисление и глюкуронидизация): метаболитите му се отделят през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакво съотношение.

В направено клинично проучване, средната концентрация на R-бикалутамид в семенната течност на мъж, приемащ Казодекс 150 mg, е 4,9 microgram/ml. Количеството бикалутамид, което потенциално може да получи партньорката му по време на полов акт, е ниско и се равнява на приблизително 0,3 microgram/kg. Това е под необходимата доза, нужна за индукция на промени в потомството на лабораторни животни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е мощен антиандроген и индуктор на оксидазите със смесена функция при животни. Промените в прицелния орган при животните, включително и туморна индукция, са свързани с тази активност. Ензимната индукция не е изследвана при хора. Атрофия на семенните тубули на тестисите е познат ефект на класа лекарства, съдържащи антиандрогени и е наблюдаван при всички изследвани видове. В 6-месечно проучване при плъхове (при дози приблизително 1,5 или 0,6 пъти човешки терапевтични концентрации, при препоръчителна доза съответно 50 mg или 150 mg), настъпва обратимост на тестикуларната атрофия 4 месеца след завършване на приема. В 12-месечно проучване при плъхове (при дози приблизително 2 или 0,9 пъти човешки терапевтични концентрации, при препоръчителна доза съответно 50 mg или 150 mg), не се наблюдава възстановяване 24 седмици след завършване на приема. След 12-месечно многократно дозиране при кучета (при дози приблизително 7 или 3 пъти човешки терапевтични концентрации, при препоръчителна доза съответно 50 mg или 150 mg), след 6-месечен възстановителен период, честотата на тестикуларна атрофия е една и съща, както при кучета на терапия, така и при кучета-контроли. При проучване за фертилитета (при дози приблизително 1,5 или 0,6 пъти човешки терапевтични концентрации, при препоръчителна доза съответно 50 mg или 150 mg), мъжките

плъхове имат увеличено време до успешно размножаване, непосредствено след 11-седмична терапия; обратимост е наблюдавана 7 седмици след спиране на терапията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Казодекс включва следните помощни вещества:

Лактоза монохидрат Ph. Eur.
Натриев нишестен гликолат Ph. Eur.
Поливидон Ph. Eur.
Мазнезиев стеарат Ph. Eur.
Метилхидроксипропилцелулоза Ph. Eur.
Полиетилен гликол 300 Ph. Eur.
Титанов диоксид Ph. Eur.

6.2 Несъвместимости

Не са познати.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка в блистери от поливинилхлорид/алуминиево фолио, по 28 таблетки в опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при работа

Не се изискват специални предпазни мерки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9600153

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юни 1996 г.

Дата на последно подновяване: 29 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06 ноември 2018 г.