

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Casodex 150 mg film-coated tablets  
Казодекс 150 mg филмирани таблетки

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ № 3054 29.09.2008

Одобрено: 19 / 17.06.08

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg бикалутамид (*bicalutamide*).  
За помощните вещества виж Раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бяла филмирана таблетка.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Казодекс 150 mg е показан както самостоятелно така и като адювантно лечение към радикалната простатектомия или лъчетерапия при пациенти с локално авансирал карцином на простата с висок риск за прогресия на заболяването (вж. точка 5.1).

Казодекс 150 mg е показан също за пациенти с локално напреднал стадий, неметастазирал рак на простатата, за който оперативна кастрация или друга медицинска интервенция е неподходяща 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 увреждане може да се наблюдава повишено акумулиране (виж раздел 4.4).

#### 4.3. Противопоказания



Casodex 150 mg е противопоказан при жени и деца.

Casodex 150 mg 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).

#### **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 и чернодробна недостатъчност при лечение с Казодекс 150 mg (виж Раздел 4.8 Нежелани реакции). Ако промените са тежки, лечението с Казодекс 150 mg трябва да се преустанови.

При пациенти, които имат обективна прогресия на заболяването съпроводено с 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 Раздели 4.3 и 4.5).

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-bicalutamide 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 едновременно 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 концентрации на циклоспорин 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. Теоретично 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 варфарин 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:

Много чести (>10%):

Гинекомастия, болезнени гърди. Повечето пациенти, получаващи Казодекс 150 mg като монотерапия, изпитват гинекомастия и/или болезненост на гръдните жлези. Има данни в проучванията, че тези симптоми са тежки до 5% от пациентите. Гинекомастията може да не отзвучи спонтанно след преустановяването на терапията, особено след продължително лечение.

Чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ):

Топли вълни, сърбеж, астения, алоpecia, възстановяване на окосмяването, суха кожа, намалено либидо, гадене, импотентност, повишаване на теллото.

Нечести ( $\geq 0.1\%$  до  $< 1\%$ ):

Болки в корема, депресия, диспепсия, хематурия и интерстициално белодробно заболяване.

Реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен едем и уртикария.

Редки ( $>0.01\%$  и  $<0.1\%$ ):



## Чернодробна недостатъчност

Чернодробните промени (повишени стойности на трансаминазите, холестаза и жълтеница) рядко са тежки. Промените често са преходни, като отзвучават или настъпва подобрене въпреки продължаването на лечението или след прекратяването му. Случаите на чернодробна недостатъчност са много редки при пациенти лекувани с bicalutamide, но не е установена със сигурност причинно-следствена връзка. Трябва да се има предвид периодичен контрол на чернодробната функция (виж Раздел 4.4).

## 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 L02 B B03

Bicalutamide 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 регресия на туморите на простатата. Клинично преустановяването на Казодекс води до 'синдром на антиандрогенно отнемане' в част от пациентите.

CASODEX (бикалутамид) 150 mg е проучван като терапия при пациенти с локализиран (T1-T2, N0 или NX, M0) или локално авансирал (T3-T4, всеки N, M0; T1-T2, N+, M0) не-метастатичен карцином на простата при комбиниран анализ от 3 плацебо контролирани, двойно-слепи проучвания при 8113 пациенти, при които CASODEX е бил прилаган като незабавна хормонална терапия или като адювантно лечение към радикалната простатектомия или лъчетерапия (първична външна насочена радиация). При медиана на периода на проследяване 7,4 години, съответно, 27,4% и 30,7% от всички пациенти на CASODEX и плацебо са получили обективна прогресия на заболяването.

Намаляване на риска от обективна прогресия на заболяването е наблюдавано при повечето групи пациенти, но е най-убедително при тези с най-висок риск от прогресия на заболяването. Поради това клиницистите могат да решат, че оптималната медицинска стратегия при пациенти с нисък риск от прогресия на заболяването, в частност при тези след радикална простатектомия, може да бъде отлагане на хормоналната терапия до поява на признаци, че заболяването прогресира.



При медиана на периода на проследяване 7,4 години не е наблюдавана разлика в общата преживяемост при 22,9% смъртност (HR=0,99; 95% CI 0,91 до 1,09). Въпреки това съществуват някои явни тенденции при експлоративния подгрупов анализ.

Данните от преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при пациенти с локално авансирало заболяване са обобщени в таблиците по-долу:

**Таблица 1** Преживяемост без прогресия при локално авансирало заболяване по терапевтични подгрупи

Анализ на популацията	Събития (%) при пациенти на CASODEX	Събития (%) при пациенти на плацебо	Коефициент на риск (95% CI)
Активно наблюдение	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 до 0,73)
Лъчетерапия	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 до 0,78)
Радикална простатектомия	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 до 0,91)

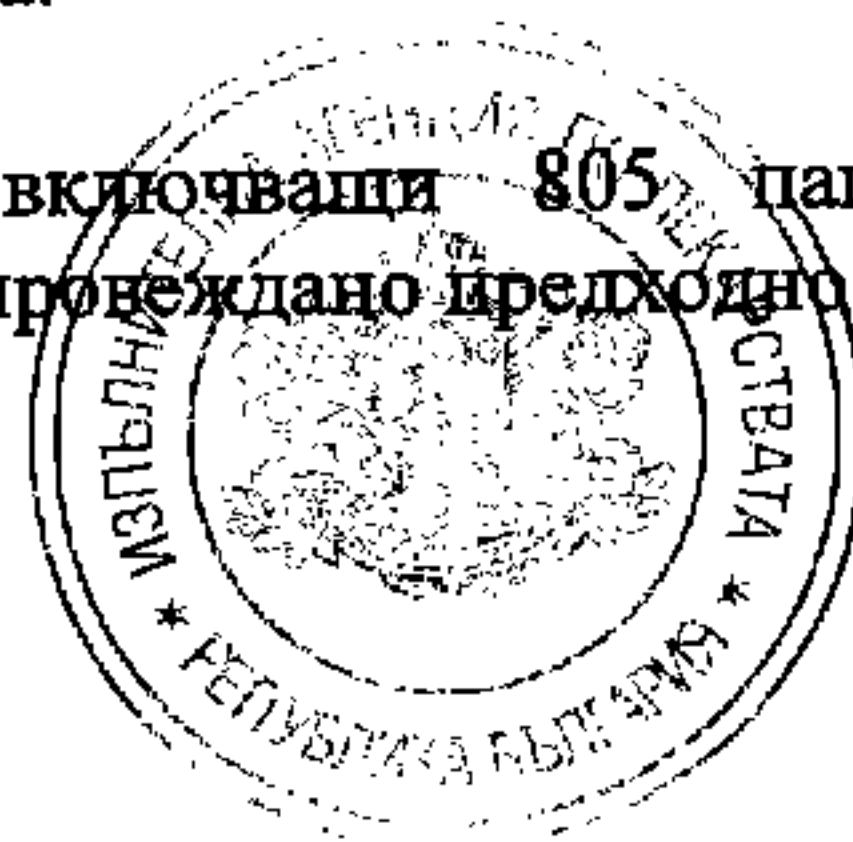
**Таблица 2** Обща преживяемост при локално авансирало заболяване по терапевтични подгрупи

Анализ на популацията	Смъртни случаи (%) при пациенти на CASODEX	Смъртни случаи (%) при пациенти на плацебо	Коефициент на риск (95% CI)
Активно наблюдение	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 до 1,01)
Лъчетерапия	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 до 0,95)
Радикална простатектомия	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 до 1,39)

При пациенти с локализирано заболяване, получаващи CASODEX самостоятелно, не се наблюдава значима разлика в преживяемостта без прогресия. При тези пациенти има тенденция към намаляване на преживяемостта в сравнение с пациентите на плацебо (HR=1,16; 95% CI 0,99 до 1,37). Въз основа на това профилът полза-риск за приложението на CASODEX не се счита благоприятен при тази група пациенти.

В отделна програма, е била доказана ефикасността на Казодекс 150 mg за лечение на пациенти с локално авансирал неметастазирал рак на простата, за които е била показана незабавна кастрация, чрез комбинирания анализ на 2 проучвания на 480 пациенти с нелекуван неметастазирал (M0) рак на простатата, при които не е прилагана предходна терапия. При 56% смъртност и средно проследяване от 6.3 години, не е установена значителна разлика в преживяемостта между Казодекс и кастрация (HR=1.05 [CI 0.81 до 1.36]); при все това не може да се направи статистическо заключение относно еквивалентността на двата терапевтични подхода.

Комбиниран анализ на две проучвания, включващи 805 пациенти с метастазирало заболяване (M1), при които не е проведено предходно лечение с



43% обща смъртност, показва че Казодекс е по-малко ефикасен 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) отнесено към средно време за преживяемост от 2 години.

Bicalutamide е рацемат с антиандрогенна активност съществуващ почти изключително като R-енантиомер.

## 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 елиминационен полуживот от плазмата около 1 седмица.

При ежедневно прилагане на Casodex 150 mg, (R)-енантиомерът се кумулира и поради дългото време на полуелиминиране концентрациите му се повишават 10 пъти.

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)-енантиомер 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 значително (окисление и глюкуронидизация); метаболитите му се отделят през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакво съотношение.

В проведено клинично проучване средната концентрация на R-bicalutamide в семенната течност на мъж приемащ Casodex 150 mg е 4.9 mcg/ml. Количеството bicalutamide, което потенциално може да получи партньорката му по време на полов акт е ниско и се равнява на приблизително 0.3 mcg/kg. Това е под необходимата доза нужна за индукция на промени в потомството на лабораторни животни.

## 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 индукция (Лайдигови клетки, щитовидна жлеза, черен дроб), са свързани с тези активности. Ензимна индукция не е наблюдавана при



човека и се смята, че никоя от тези находки няма практическо значение при лечението на пациенти с простатен рак. Атрофията на семенните каналчета е от очакваните ефекти при антиандрогените и е наблюдавана при всички изследвани видове. Пълна обратимост на атрофията на тестисите е достигнала 24 седмици след 12 месеца редовно дозиране при токсикологично проучване при плъкове, въпреки че функционална обратимост на репродукцията беше доказана 7 седмици след края на 11-седмичен период на прием. При човека се предполага период на понижен или напълно липсващ фертилитет.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Casodex 150 mg включва следните помощни вещества:  
Лактоза монохидрат, натриев нишестен гликолат, поливидон, магнезиев стеарат, метилхидроксипропилцелулоза, макрогол 300, титанов диоксид, пречистена вода.

### **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 филм таблетки

### **6.6. Указания за употреба/работа с препарата**

Няма специални предпазни мерки

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca UK Limited  
600, Sapability Green,  
Luton, LU1 3LU, Великобритания

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20030377

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

2003-05-26

## **10. ДАТА НА ЧАСТИЧНО АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

2008-01-22

