

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ II-3053 / 29.09.08

Одобрено: 19/17.06.08

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg бикалутамид (*bicalutamide*).

### 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

Възрастни мъже, включително и в напреднала 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

Деца: 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. 4.4. "Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

#### 4.3. Противопоказания

Казодекс е противопоказан при жени и деца.

Казодекс не трябва да се дава на болен, който е имал реакция на свръхчувствителност при употребата му.



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 (виж. Раздел 4.8 Нежелани реакции). Лечението с Казодекс трябва да се преустанови, ако промените са тежки.

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

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие**

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

Проучвания *in vitro* са доказали, че R-bicalutamide 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 Казодекс, средната експозиция на мидазолам (AUC) е била увеличена до 80% след съвместно прилагане на Казодекс за 28 дни. Това увеличение може да е от значение за лекарства с тесен терапевтичен индекс. Ето защо едновременното приемане с terfenadine, astemizole и cisapride е контраиндицирано и е нужно внимание при предписване на Казодекс 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 Казодекс.



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

Проучвания *in vitro* показаха, че Казодекс може да измести кумариновия антикоагулант варфарин от местата на свързване с плазмените протеини. Поради това, при започване на лечение с Казодекс на пациенти, които вече получават кумаринови антикоагуланти, се препоръчва внимателно да се следи протромбиновото време.

#### 4.6. Бременност и кърмене

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

#### 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 реакции

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

Таблица 1 Честота на нежеланите реакции

Честота	Система Орган Клас	Събитие
Много чести ( $\geq 10\%$ )	Репродуктивна система и млечна жлеза	Болезненост на гръдните жлези <sup>1</sup> Гинекомастия <sup>1</sup> Топли вълни <sup>1</sup>
	Оплаквания от общ характер	
Чести ( $\geq 1\%$ и $< 10\%$ )	Нарушения на гастроинтестиналния тракт	Диария Гадене
	Нарушения на черния дроб и жлъчката	Чернодробни промени (повишени нива на трансаминазите, холестаза и жълтеница) <sup>2</sup>
	Оплаквания от общ характер	Астения Пруритус
Нечести ( $\geq 0.1\%$ и $< 1\%$ )	Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, вкл.



	Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	ангионевротична едема и уртикария Интерстициална белодробна болест
Редки ( $\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$ )	Нарушения на гастроинтестиналния тракт Нарушения на кожата и подкожната тъкан Нарушения на черния дроб и жлъчката	Повръщане Суха кожа Чернодробна недостатъчност <sup>3</sup>

1. Могат да се намалят при едновременна кастрация.
2. Наблюдаваните чернодробни промени са най-често с преходен характер. Те изчезват или настъпва подобрение въпреки продължаването на лечението, както и след неговото прекратяване (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
3. Чернодробна недостатъчност се появява много рядко при пациенти лекувани с Casodex и причинно-следствена връзка не установена със сигурност. Необходимо е да се имат в предвид периодични тестове на чернодробната функция (виж също раздел 4.4).

Рядко са наблюдавани сърдечносъдови нарушения като ангина, сърдечна недостатъчност, нарушения на проводимостта, включващи удължение на PR и QT интервала, аритмия и неспецифични ЕКГ промени.

Рядко се съобщава за тромбоцитопения.

Освен това, при клиничните изпитания по време на лечение с Казодекс в комбинация с аналог на LHRH има съобщения за следните нежелани прояви (по мнението на клиницистите възможни нежелани лекарствени реакции с честота  $\geq 1\%$ ), без да е открита причинно-следствена връзка на тези прояви с медикаментозното лечение (някои от тях се наблюдават често при възрастни пациенти):

Сърдечно-съдова система: сърдечна недостатъчност

Стомашно-чревна система: анорексия, сухота в устата, диспепсия, запек, метеоризъм.

Централна нервна система: замайване, безсъние, сънливост, намалено либидо.

Дихателна система: диспнея.

Пикочо-полова система: импотентност, никтурия.

Хематологична: анемия





Кожа и кожни придатъци: алопеция, обрив, изпотяване, хирзутизъм.

Метаболитни и хранителни: захарен диабет, хипергликемия, едем, наддаване на тегло, загуба на тегло.

Цялото тяло: коремна болка, болка в гръдния кош, главоболие, болка, болка в таза, разтрисане.

#### **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**

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**

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

(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 мкг/мл. 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 (racemate 96%, R-bicalutamide 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-bicalutamide в семенната течност на мъж приемащ Casodex 150 mg е 4.9 микрограма/ мл. Количеството bicalutamide, което потенциално може да получи партньорката му по време на полов акт е ниско и се равнява на приблизително 0.3 микрограма /кг. Това е под необходимата доза нужна за индукция на промени в потомството на лабораторни животни.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Казодекс е мощен антиандроген и индуктор на оксидазите със смесена функция при животните. Промените в прицелния орган при животните, включително и туморна индукция, са свързани с тази активност. Няма находка от предклиничните изпитания, за която да се счита, че може да има значение за лечението на пациентите с напреднал рак на простатата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Казодекс включва следните помощни вещества:

Лактоза монохидрат Ph. Eur.  
Натриев нишестен гликолат Ph. Eur.  
Мазнезиев стеарат Ph. Eur.  
Метилхидроксипропилцелулоза Ph. Eur.  
Макрогол 300 Ph Eur.  
Поливидон Ph. Eur.  
Титанов диоксид Ph. Eur.  
Пречистена вода Ph. Eur.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са познати

### **6.3. Срок на годност**

5 години.



**6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

**6.5. Естество и съдържание на контейнера**

Опаковка в блистери от поливинилхлорид/алуминиево фолио.

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

Не се изискват специални предпазни мерки.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca Pharmaceuticals AB

S-151 85 Södertälje

Швеция

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9600153

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

1996-06-24 / 2003-05-26

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

2008-01-22

