

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Casodex, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 50 mg bicalutamidu (Bicalutamidum).  
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, białe

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z analogami gonadoliberyny (LHRH) lub kastracją chirurgiczną.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

##### **Dorośli**

U dorosłych mężczyzn oraz pacjentów w wieku podeszłym jedna tabletkę (50 mg) raz na dobę. Zaleca się przyjmowanie leku o tej samej porze dnia. Leczenie produktem Casodex należy rozpocząć jednocześnie z zastosowaniem analogów gonadoliberyny (LHRH) lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.

##### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów ze stwierdzonymi umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Casodex należy stosować ze szczególną ostrożnością. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może dochodzić do kumulacji leku (patrz punkt 4.4).

##### **Dzieci i młodzież**

Produkt Casodex jest przeciwwskazany u dzieci.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Casodex jest przeciwwskazane u kobiet i u dzieci (patrz punkt 4.6).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Casodex z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Bikalutamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Obserwacje kliniczne sugerują, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby eliminacja bikalutamidu może być wolniejsza. U tych pacjentów może dochodzić do kumulacji leku w organizmie. U pacjentów ze stwierdzonymi umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Casodex należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Podczas leczenia produktem Casodex zaleca się okresowe badanie parametrów czynności wątroby, ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby są spodziewane podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia produktem Casodex.

Rzadko obserwowano ciężkie zaburzenia czynności wątroby i niewydolność wątroby, jak również przypadki zgonu związane z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Casodex.

U mężczyzn stosujących analogi LHRH obserwowano zmniejszenie tolerancji glukozy, co może powodować cukrzycę lub utratę kontroli glikemicznej u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej cukrzycą. Należy rozważyć kontrolę stężenia glukozy we krwi u pacjentów stosujących jednocześnie produkt Casodex w połączeniu z analogami LHRH.

Stwierdzono, że bikalutamid hamuje aktywność enzymów układu enzymatycznego cytochromu P-450, głównie izoenzymu CYP 3A4. Dlatego podczas leczenia bikalutamidem leki metabolizowane głównie przez izoenzym CYP 3A4 powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Leczenie antyandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów, u których uprzednio występowało wydłużenie QT lub u których obecne są czynniki ryzyka wydłużenia QT, a także u pacjentów przyjmujących równolegle produkty lecznicze, które mogłyby powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5) przed rozpoczęciem leczenia produktem Casodex lekarze powinni dokonywać oceny stosunku korzyści do ryzyka, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia *torsade de pointes*.

Terapia antyandrogenowa może powodować zmiany w morfologii plemników. Chociaż wpływ bikalutamidu na morfologię spermy nie był oceniany i nie donoszono o takich zmianach u pacjentów leczonych produktem Casodex, pacjenci i (lub) ich partnerki powinni stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie i przez 130 dni po zakończeniu terapii produktem Casodex.

U pacjentów przyjmujących produkt Casodex zgłaszano nasilenie działania przeciwzkrzepowego pochodnych kumaryny, które może prowadzić do wydłużenia czasu protrombinowego (ang. Prothrombin Time, PT) oraz zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). W niektórych przypadkach występowało ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ścisłą kontrolę PT/INR oraz dostosowanie dawki leków przeciwzkrzepowych (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych między produktem Casodex i analogami LHRH.

W badaniach *in vitro* wykazano, że R-enancjomer bikalutamidu zmniejsza aktywność izoenzymu CYP3A4, jak również w mniejszym stopniu izoenzymów CYP 2C9, 2C19, 2D6.

Chociaż badania z fenazonem, jako markerem aktywności układu enzymatycznego cytochromu P-450 nie wykazały, że bikalutamid oddziaływał z fenazonem, to jednak badania z midazolamem pokazują, że po jednoczesnym przyjmowaniu bikalutamidu i midazolamu przez 28 dni średnia powierzchnia pola pod krzywą eliminacji midazolamu (AUC) zwiększyła się maksymalnie o 80%. Może to mieć znaczenie szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym. W związku z tym, jednoczesne stosowanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu i bikalutamidu jest przeciwwskazane. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz cyklosporyny lub leków blokujących kanał wapniowy. Może być wskazane zmniejszenie dawki wyżej wymienionych leków, szczególnie, jeśli istnieje możliwość nasilenia działań niepożądanych. Stosując cyklosporynę, zaleca się monitorowanie jej stężenia we krwi oraz stanu klinicznego pacjenta podczas rozpoczynania i po zakończeniu leczenia produktem Casodex.

W przypadku jednoczesnego stosowania bikalutamidu oraz innych leków mających wpływ na procesy utleniania, np. cymetydyny lub ketokonazolu, należy zachować ostrożność ze względu na teoretyczną możliwość zwiększenia stężenia bikalutamidu i zwiększenia częstości działań niepożądanych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że bikalutamid może wypierać warfarynę, pochodną kumaryny, z jej połączeń z białkami osocza. Zgłaszano przypadki nasilonego działania warfaryny oraz innych leków przeciwzakrzepowych, będących pochodnymi kumaryny, podczas jednoczesnego stosowania produktu Casodex. U pacjentów zażywających jednocześnie produkt Casodex i pochodne kumaryny zaleca się ściśle monitorowanie PT/INR, należy również rozważyć dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ze względu na to, że leczenie antyandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT, równoległe stosowanie produktu Casodex z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub z produktami leczniczymi mogącymi indukować *torsadede pointes*, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), a także z metadonem, moksyflokscyną, lekami przeciwpyschotycznymi, itd. powinno podlegać starannej ocenie (patrz punkt 4.4).

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Stosowanie produktu Casodex u kobiet jest przeciwwskazane. Nie wolno stosować tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Produkt Casodex jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano odwracalne zaburzenie płodności u samców (patrz punkt 5.3). Należy założyć występowanie okresowej ograniczonej płodności lub niepłodności u mężczyzn.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono, aby produkt Casodex wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość występowania senności po zastosowaniu produktu Casodex, należy zachować ostrożność, jeśli wystąpi ten objaw.

#### 4.8 Działania niepożądane

Produkt Casodex jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów. Opisano nieliczne przypadki odstawienia leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Działania niepożądane wymienione zgodnie z częstością występowania oraz z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1** Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	anemia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	zmniejszone libido, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zawroty głowy
	Często	senność
Zaburzenia serca	Często	zawał mięśnia sercowego (zgłaszano przypadki śmiertelne) <sup>4</sup> , niewydolność serca <sup>4</sup>
	Nieznana	wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	śródmiąższowe zapalenie płuc <sup>5</sup> . Raportowano o przypadkach zgonu.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból brzucha, zaparcia, nudności
	Często	niestrawność, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	działanie toksyczne na wątrobę, żółtaczką, hipertransaminazemia <sup>1</sup>
	Rzadko	niewydolność wątroby <sup>2</sup> . Raportowano

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
		o przypadkach zgonu.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	łysienie, nadmierne owłosienie lub odrastanie włosów, wysypka, suchość skóry, świąd
	Rzadko	reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	ginekomastia i bolesność piersi <sup>3</sup>
	Często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	astenia, obrzęki
	Często	ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie masy ciała

<sup>1.</sup> zaburzenia czynności wątroby rzadko są ciężkie. Często są krótkotrwałe, przemijające lub ulegają zmniejszeniu podczas kontynuowania terapii lub po odstawieniu leku.

<sup>2.</sup> wymieniono jako działanie niepożądane na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość została określona na podstawie występowania działania niepożądanego, niewydolności wątroby, podczas badań otwartych u pacjentów otrzymujących Casodex w dawce 150 mg.

<sup>3.</sup> może być zmniejszone przez jednoczesną kastrację.

<sup>4.</sup> obserwowano w badanych farmakologiczno-epidemiologicznych dotyczących stosowania analogów LHRH i przeciwandrogenów w leczeniu raka prostaty. Ryzyko wystąpienia było większe podczas stosowania produktu leczniczego Casodex 50 mg w połączeniu z analogami LHRH, ale nie obserwowano zwiększonego ryzyka podczas stosowania produktu leczniczego Casodex w dawce 150 mg w monoterapii.

<sup>5.</sup> wymieniono jako działanie niepożądane na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość została określona na podstawie występowania działania niepożądanego, śródmiąższowego zapalenia płuc, podczas badań randomizowanych u pacjentów otrzymujących Casodex w dawce 150 mg.

Zwiększona wartość PT/INR: W okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki interakcji pomiędzy lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kumaryny, a produktem Casodex (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax.: +48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu Casodex u ludzi. Nie ma swoistej odtrutki dla bikalutamidu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Zastosowanie dializy może nie przynieść spodziewanej poprawy, ponieważ bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Zaleca się leczenie objawowe z monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych i stanu ogólnego pacjenta.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogeny, kod ATC: L02B B03

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z receptorem androgenowym, nie powodując ekspresji genu. W ten sposób zostaje zahamowana stymulacja androgenowa. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego.

U niektórych pacjentów po zakończeniu leczenia produktem Casodex może wystąpić zespół odstawienia antyandrogenów.

Produkt Casodex jest mieszaniną racemiczną. Aktywność antyandrogenową wykazuje prawie wyłącznie enancjomer R.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### Wchłanianie

Bikalutamid po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność produktu.

##### Dystrybucja

Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza. Mieszanina racemiczna wiąże się z białkami osocza w 96%, a enancjomer R w 99,6%. Bikalutamid jest przede wszystkim metabolizowany w wątrobie na drodze utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Metabolity są wydalane w moczu i z żółcią w równych proporcjach.

##### Metabolizm

Enancjomer S jest szybko wydalany, w porównaniu z enancjomerem R, którego okres półtrwania wynosi około jednego tygodnia.

Z powodu długiego okresu półtrwania kumulacja w osoczu bikalutamidu podawanego wielokrotnie w dawce 50 mg raz na dobę zwiększa się około 10-krotnie, w porównaniu z bikalutamidem podanym w pojedynczej dawce.

Podczas podawania produktu Casodex w dawce 50 mg raz na dobę stężenie w osoczu enancjomeru R w stanie stacjonarnym wynosi około 9 mikrogramów/ml. W stanie stacjonarnym enancjomer R stanowi około 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.

##### Eliminacja

W badaniach klinicznych wykazano, iż średnie stężenie R-bikalutamidu w nasieniu mężczyzn otrzymujących Casodex 150 mg wynosiło 4,9 µg/ml. Ilość bikalutamidu mogąca potencjalnie dostać się do organizmu partnerek mężczyzn przyjmujących bikalutamid w dawce 150 mg podczas stosunku seksualnego jest niewielka i odpowiada w przybliżeniu 0,3 µg/kg mc. W badaniach na zwierzętach potwierdzono, iż ilość bikalutamidu przenikająca do organizmu samicy podczas współżycia jest mniejsza niż stężenie, które może spowodować zmiany u potomstwa badanych zwierząt.

#### Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyka enancjomeru R nie zależy od wieku pacjenta, czynności nerek, łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Udowodniono, że ciężka niewydolność wątroby powoduje wolniejszą eliminację enancjomeru R.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Bikalutamid jest silnym antyandrogenem. U zwierząt wykazuje także zdolność indukowania enzymów z grupy oksydaz. W wyniku tego działania u zwierząt obserwowano zmiany w narządach, w tym również indukcję wzrostu guzów. Atrofia kanalików nasiennych jąder to spodziewany efekt klasy antyandrogenów. To działanie było obserwowane u wszystkich badanych gatunków. Ustąpienie atrofii jąder nastąpiło po 4 miesiącach od zakończenia podawania w 6-miesięcznym badaniu na szczurach (w dawkach powodujących w przybliżeniu 1,5 lub 0,6 krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 50 mg lub 150 mg). Nie obserwowano ustąpienia objawów w czasie 24 tygodni od zakończenia podawania w 12-miesięcznym badaniu na szczurach (w dawkach powodujących w przybliżeniu 2 lub 0,9 krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 50 mg lub 150 mg). Po 12 miesiącach ciągłego podawania u psów (w dawkach powodujących w przybliżeniu 7 lub 3 krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 50 mg lub 150 mg) częstość występowania atrofii jąder po 6 miesiącach okresu zdrowienia była taka sama u psów z grupy badanej oraz z grupy kontrolnej. W badaniu dotyczącym płodności (dawki powodujące w przybliżeniu 1,5 lub 0,6 krotne stężenie terapeutyczne obserwowane u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 50 mg lub 150 mg) u samców szczurów obserwowano wydłużenie czasu kojarzenia w pary natychmiast po 11 tygodniach podawania leku. Działanie to ustępowało po 7 tygodniach przerwy w podawaniu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń: laktoza jednowodna, magnezu stearynian, powidon, karboksymetyloskrobia sodowa  
Otoczka: makrogol 300, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leku nie stosować po upływie terminu ważności, który jest podany na opakowaniu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające 2 blistry z folii PVC/Al po 14 tabletek (28 tabletek).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/7333

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 października 1997  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 grudnia 2008

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

„Casodex” jest znakiem towarowym zastrzeżonym dla AstraZeneca.