

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Casodex 150

Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bicalutamidum 150 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo "CASODEX 150", na druhé straně vyraženo logo firmy (šipka vycházející z výseče kružnice).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty bez metastáz, pro něž chirurgická kastrace nebo jiný typ lékařské intervence není indikován nebo je nepřijatelný.

Casodex 150 je indikován buď samostatně nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresse nemoci (viz bod 5.1).

Přípravek je určen pouze pro dospělé muže.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí muži včetně starších pacientů: jedna tableta 150 mg jednou denně, vždy ve stejnou dobu (obvykle ráno nebo večer), minimální doba trvání léčby je 2 roky.

Poškození ledvin: U pacientů s poškozenou funkcí ledvin není třeba upravovat dávkování.

Poškození jater: U pacientů s mírně poškozenou funkcí jater není třeba upravovat dávkování.

U pacientů se středním až závažným poškozením jater může dojít k zvýšené kumulaci léčiva.

4.3 Kontraindikace

Casodex 150 je kontraindikován u žen a dětí.

Casodex 150 nesmí užívat pacienti s přecitlivělostí na léčivou látku či na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Casodex 150 se nesmí současně užívat s terfenadinem, astemizolem a cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Casodex 150 je rozsáhle metabolizován v játrech. Z dostupných údajů je zřejmé, že eliminace může být pomalejší u pacientů se závažným poškozením jater, což může vést ke zvýšené kumulaci přípravku. Z tohoto důvodu je u pacientů se středním až závažným poškozením jater při užití přípravku Casodex 150 třeba zvýšená opatrnost.

Doporučuje se pravidelné testování jaterních funkcí, z důvodů možných hepatálních změn. Většina takových případů by se měla objevit do 6 měsíců od začátku léčby.

Vzácně byly pozorovány během užívání přípravku závažné jaterní změny a selhání jater. V takovém případě je třeba léčbu přípravkem Casodex 150 přerušit (viz bod 4.8).

V případě, že dojde k progresi onemocnění spolu s elevací PSA, mělo by se zvážit ukončení terapie přípravkem Casodex.

Jelikož bicalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP3A4), je nutná zvýšená opatrnost, pokud se užívá současně s léčivými přípravky přednostně metabolizovanými izoenzymem CYP3A4 (viz bod 4.3 a 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, hereditární laktázovou deficiencí nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že R-bikalutamid působí jako inhibitor CYP3A4 a má slabší inhibiční efekt na aktivitu CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Klinické studie s antipyrinem jako markerem aktivity cytochromu P450 neprokázaly interakční potenciál bikalutamidu, avšak střední expozice (AUC) midazolamu se zvýšila téměř o 80 % po současném podávání bikalutamidu po dobu 28 dní. Pro léčiva s úzkým terapeutickým indexem může být takový nárůst závažný. Z tohoto důvodu je kontraindikováno souběžné užívání terfenadinu, astemizolu a cisapridu (viz bod 4.3) a zvýšené opatrnosti je třeba při souběžném užívání cyklosporinu a blokátorů kalciového kanálu. U těchto přípravků může být potřeba snížit dávku, zejména v případě, dochází-li k potenciaci nežádoucích účinků. U cyklosporinu je doporučeno často a pravidelně sledovat plazmatické hladiny a klinický stav pacienta na začátku léčby bikalutamidem a po jejím ukončení.

Je třeba opatrnosti při současném užívání léků, které by mohly inhibovat oxidaci bikalutamidu, tj. léků obsahujících ketokonazol nebo cimetidin. Tím by se mohly zvýšit plazmatické hladiny bikalutamidu, což by mohlo vést ke zvýšení nežádoucích účinků.

Studie *in vitro* ukazují, že bikalutamid může vytěšňovat kumarinové antikoagulans, warfarin, z jeho vazby na bílkovinu. Po nasazení přípravku Casodex 150 pacientům, kteří současně užívají kumarinová antikoagulancia, se proto doporučuje časté a pravidelné sledování protrombinového času.

4.6 Těhotenství a kojení

Casodex 150 je kontraindikován u žen, nesmí se tedy podávat ani těhotným ženám a kojícím matkám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by Casodex 150 ovlivňoval schopnost pacienta řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje. Nicméně je třeba vzít v úvahu možný výskyt ospalosti. Pacienti, u kterých se tyto potíže vyskytnou, by měli dbát zvýšené opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující hlášené nežádoucí účinky jsou rozděleny podle četnosti na: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), neznámé (nemohou být odhadnuty z dostupných údajů).

Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků

System, orgán, třída	Frekvence	Casodex 150 (monoterapie)
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	méně časté	Alergické reakce (zahrnující angioneurotický edém a urtikárii)
Poruchy metabolismu a výživy	časté	Anorexie
Psychiatrické poruchy	časté	Snížené libido, deprese
Poruchy nervového systému	časté	Závrať, ospalost
Cévní poruchy	časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a	méně časté	Intersticiální plicní nemoc

mediastinální poruchy		
Gastrointestinální poruchy	časté	Bolest břicha, zácpa, dyspepsie, plynatost, nevolnost
Poruchy jater a žlučových cest	časté vzácné	Jaterní změny (včetně zvýšené hladiny transamináz, žloutenky) _poruchy jater a žlučových cest ^a Jaterní selhání ^b
Poruchy kůže a podkožní tkáně	velmi časté časté	Vyrážka Alopecie, hirsutismus/obnovení vlasového porostu, suchá pokožka, svědění
Poruchy ledvin a močových cest	časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu	velmi časté	Gynekomastie a citlivost prsů ^c
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté časté	Astenie Bolest na hrudi, edém
Vícenásobná vyšetření	časté	Zvýšená tělesná hmotnost

^a Jaterní změny nebývají závažné a často odezněly nebo se zmírnily při pokračování v léčbě, nebo ustaly po jejím přerušení.

^b Vzácně se u pacientů léčených přípravkem Casodex 150 vyskytlo jaterní selhání, příčinná souvislost však nebyla s jistotou určena. Je třeba zvážit pravidelné vyšetřování jaterních funkcí (viz také bod 4.4).

U většiny pacientů, kteří užívali Casodex 150 jako monoterapii, se objevila gynekomastie a/nebo bolest prsů. Tyto příznaky byly ve studiích hodnoceny jako výrazné přibližně u 5 % pacientů. Gynekomastie se nemusí po skončení léčby spontánně upravit, zvláště po dlouhodobé léčbě.

Kromě toho byly v klinických studiích s bikalutamidem a analogem LHRH pozorovány případy selhání srdce (podle názoru zkoušejících jako možné nežádoucí účinky s četností > 1 %). Příčinná souvislost s léčbou nebyla prokázána.

4.9 Předávkování

S předávkováním u člověka nejsou žádné zkušenosti. Neexistuje žádné specifické antidotum a léčba by měla být symptomatická. Dialýza není účinná, protože bikalutamid je ve velké míře vázaný na bílkoviny a nevyskytuje se nezměněný v moči. Indikována je obecná podpůrná léčba zahrnující monitorování vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatikum, antiandrogen

ATC skupina: L02BB03

Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen, který nemá žádnou další endokrinní aktivitu. Váže se na androgenní receptory, aniž by aktivoval expresi genů, a tím inhibuje androgenní stimulaci. Výsledkem této inhibice je regrese tumorů prostaty. Přerušení léčby může u některých pacientů způsobit manifestaci syndromu z vysazení antiandrogenů („antiandrogen withdrawal syndrome“).

Bikalutamid je racemát a jeho antiandrogenní účinek má téměř výlučně jeho (R)-enantiomer.

CASODEX 150 byl studován jako přípravek k léčbě pacientů s lokalizovaným (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilým (T3-T4, jakékoliv N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatickým nádorem

prostaty v kombinované analýze tří placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií, provedených celkem na 8113 pacientech, kdy byl CASODEX podáván jako hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii (především ozařování vnějším svazkem). Při delší době sledování s mediánem 7,4 roku došlo u 27,4 % resp. 30,7 % pacientů léčených přípravkem CASODEX resp. placebem k objektivní progresi onemocnění.

Snížení rizika objektivní progresi onemocnění bylo pozorováno ve všech skupinách pacientů, nejpatrnější však bylo u pacientů s nejvyšším rizikem progresi onemocnění. Proto se mohou kliničtí lékaři rozhodnout, že optimální léčebná strategie pro pacienta s nízkým rizikem progresi onemocnění, především při adjuvantní léčbě po radikální prostatektomii, může spočívat v odložení hormonální terapie, dokud se neobjeví známky progresi choroby.

Při délce sledování s mediánem 7,4 roku nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití s mortalitou 22,9 % (HR = 0,99; 95 % interval spolehlivosti 0,91 až 1,09). Některé trendy však byly zjevné při analýze podskupin.

Data vztahující se k přežití bez progresi a celková data vztahující se k přežití u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním jsou souhrnně uvedena v tabulce 1 a tabulce 2.

Analyzovaná populace	Příhody (%) u pacientů užívajících CASODEX	Příhody (%) u pacientů užívajících placebo	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Vyčkávání pod dohledem („watchful waiting“)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 až 0,73)
Radioterapie	66/161 (4,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 až 0,78)
Radikální prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 až 0,91)

Analyzovaná populace	Úmrtí (%) u pacientů léčených přípravkem CASODEX	Úmrtí (%) u pacientů léčených placebem	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Vyčkávání pod dohledem („watchful waiting“)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 až 1,01)
Radioterapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 až 0,95)
Radikální prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 až 1,39)

U pacientů s lokalizovaným onemocněním, jimž byl podáván pouze přípravek CASODEX, nebyl signifikantní rozdíl v přežití bez progresi onemocnění. U těchto pacientů byl patrný trend k nižší míře přežití ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (HR = 1,16; 95% interval spolehlivosti 0,99 až 1,37). Vzhledem k tomu není poměr pro používání přípravku CASODEX pro tuto skupinu pacientů považován za příznivý.

Odděleně byla hodnocena účinnost přípravku CASODEX 150 v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým karcinomem prostaty, u nichž byla indikována primární hormonální terapie, a to meta-analýzou dvou studií na 480 dosud neléčených pacientech s nemetastatickým (M0) karcinomem prostaty. Při 56% mortalitě nebyl statisticky významný rozdíl v přežití (HR=1,05 (CI=0,81-1,36),

p=0,669) ani v délce doby do progresu (HR=1,20 (CI 0,96-1,51), p=0,107) mezi skupinou léčenou přípravkem CASODEX 150 a skupinou léčenou kastrací. Byl pozorován povšechný trend ve prospěch přípravku CASODEX 150 oproti kastraci, s ohledem na kvalitu života, se statisticky významně vyšší sexuální apetencí (p=0,029) a tělesnou zdatností (p=0,046) u těch podskupin, kde byla tato data k dispozici.

Kombinovaná analýza 2 klinických studií s 805 dosud neléčenými pacienty s metastatickým (M1) karcinomem prostaty s očekávanou 43% mortalitou prokázala, že léčba přípravkem Casodex 150 je méně účinná než kastrace, pokud jde o dobu přežívání (HR = 1,30 (CI 1,04 – 1,65)), přičemž tento odhadovaný rozdíl činí 42 dnů při střední době přežití 2 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bikalutamid se po perorálním podání přípravku CASODEX 150 dobře vstřebává. Nebylo prokázáno, že by jeho biologickou dostupnost jakkoli klinicky významně ovlivňovala potrava.

(S)-enantiomer je rychle vylučován ve srovnání s (R)-enantiomerem, jehož poločas plazmatické eliminace činí asi jeden týden.

Při pravidelném podávání přípravku jednou denně je koncentrace (R)-enantiomeru v plazmě ve srovnání s (S)-enantiomerem přibližně desetinasobná, což je způsobeno jeho dlouhým eliminačním poločasem.

Při denní dávce 150 mg přípravku Casodex 150 dosahují rovnovážné plazmatické koncentrace (R)-enantiomeru přibližně 22 mikrogramů/ml. Z celkového počtu enantiomerů přítomných v plazmě v rovnovážném stavu připadá 99 % na (R)-enantiomer, který má dominantní podíl na léčebném efektu.

Farmakokinetika (R)-enantiomeru není ovlivňována věkem, poškozením ledvin ani mírným až středním poškozením jater. Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkým poškozením jater je (R)-enantiomer eliminován z plazmy pomaleji.

Casodex 150 se váže na bílkoviny: (racemát 96 %, (R)-enantiomer více než 99 %) a je do značné míry metabolizován (cestou oxidace a glukuronidace): Metabolity jsou přibližně stejným dílem vylučovány ledvinami a žlučí.

V semeni mužů, kteří užívali Casodex 150, byla nalezena průměrná koncentrace (R)-bikalutamidu 4,9 µg/ml. Dávka bikalutamidu, která se může přenést sexuálním stykem na ženu, je malá a pohybuje se okolo 0,3 µg/kg. Toto množství je nižší než dávka nutná pro způsobení změn u mláďat laboratorních zvířat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Casodex 150 působí u zvířat jako účinný antiandrogen a induktor oxidázy se smíšenou funkcí. Na tyto aktivity jsou u zvířat vázány změny cílových orgánů včetně indukce tumorů (Leydigovy buňky, štítná žláza, játra). Enzymová indukce nebyla u člověka pozorována. U žádného z nálezu preklinického zkoušení nebyl prokázán vztah k léčbě pacientů s nádorem prostaty. Atrofie semenotvorných kanálků patří k předpokládaným účinkům antiandrogenů a byla pozorována u všech zkoumaných živočišných druhů. K úplnému zotavení testikulární atrofie došlo po 24 týdnech u potkanů, kterým byl bikalutamid podáván v 12měsíční toxikologické studii, ačkoliv funkční zotavení bylo patrné ve studiích na reprodukční toxicitu 7 týdnů po ukončení 11týdenního dávkovacího intervalu. Období subfertility a infertility lze očekávat i u mužů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, magnesium-stearát, povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, hydroxypropylmethylcelulosa, makrogol 300, oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 28 potahovaných tablet

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

44/167/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.5.2001/11.10.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

9.9.2009