

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Casodex 50  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bicalutamidum 50 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 Cdx 50, na druhé vyraženo logo firmy.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba pokročilého karcinomu prostaty v kombinaci s léčbou analogem LHRH nebo chirurgickou kastrací.

Přípravek je určen pro dospělé muže.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dospělí muži včetně starších pacientů:* 50 mg (1 tableta) jednou denně, vždy ve stejnou dobu (obvykle ráno nebo večer).

Léčbu přípravkem Casodex 50 je třeba zahájit současně s léčbou analogem LHRH nebo chirurgickou kastrací.

*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 (viz bod 4.4).

#### 4.3 Kontraindikace

Casodex 50 je kontraindikován u žen a dětí.

Casodex 50 nesmí užívat pacienti s přecitlivělostí na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku, obsaženou v přípravku.

Casodex 50 se nesmí současně užívat s terfenadinem, astemizolem a cisapridem (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba by měla být zahájena pod přímou kontrolou odborného lékaře.

Casodex 50 se rozsáhle metabolizuje v játrech. Z dostupných údajů je zřejmé, že eliminace může být pomalejší u pacientů se závažným poškozením jater, což může vést ke zvýšené kumulaci léčiva. U pacientů se středním až závažným poškozením jater je při užití přípravku Casodex 50 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 závažné jaterní změny a selhání jater; v takovém případě je třeba léčbu přípravkem Casodex 50 přerušit (viz bod 4.8).

U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózové tolerance, které se může projevit jako diabetes nebo ztráta glykemické kontroly u pacientů s preexistencí diabetu. U pacientů užívajících Casodex 50 v kombinaci s LHRH agonisty se tudíž doporučuje sledování krevního cukru.

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).

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, hereditární laktázovou deficiencí nebo malabsopcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické ani farmakokinetické interakce mezi přípravkem Casodex 50 a analogy LHRH nebyly prokázány.

Ačkoliv klinické studie s antipyrinem jako markerem aktivity CYP neprokázaly potenciální interakce s bikalutamidem, střední expozice midazolamu (AUC) byla po společném podávání s bikalutamidem po dobu 28 dnů zvýšena až o 80 %. V případě látek s úzkým terapeutickým indexem může být takovýto nárůst klinicky významný. Z toho důvodu je kontraindikováno současné užívání terfenadinu, astemizolu a cisapridu (viz bod 4.3) a v případě současného užívání cyklosporinu a blokátorů vápníkových kanálů je třeba zvýšené opatrnosti. U těchto přípravků může být třeba upravit 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.

Opatrnosti je třeba také v případě současného užívání přípravku Casodex 50 s látkami, které by mohly inhibovat oxidaci bikalutamidu, jako je například ketokonazol nebo cimetidin. Teoreticky může dojít ke zvýšení plazmatické hladiny bikalutamidu a zvýšení rizika nežádoucích účinků.

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

Studie *in vitro* ukazují, že Casodex 50 může vytěšňovat kumarinové antikoagulans, warfarin, z jeho vazby na bílkovinu. Po nasazení přípravku Casodex 50 pacientům, kteří současně užívají kumarinová antikoagulancia, se proto doporučuje časté a pravidelné sledování protrombinového času.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

Casodex 50 je kontraindikován u žen a nesmí se tedy podávat ani těhotným ženám a kojícím matkám.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by Casodex 50 ovlivňoval schopnost 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 ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10,000$ ), neznámé (nemohou být odhadnuty z dostupných údajů).

Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků

Systém, orgán, třída	Frekvence	Casodex 50 (+ analog LHRH)
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	méně časté	Alergické reakce (zahrnující angioneuritický edém a urtikárii)
Poruchy metabolismu a výživy	časté	Anorexie
Psychiatrické poruchy	časté	Snížené libido, deprese
Poruchy nervového systému	velmi časté časté	Závrať Ospalost
Cévní poruchy	velmi časté	Návaly horka

Respirační, hrudní a mediastální poruchy	méně časté	Intersticiální plicní nemoc
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	Bolest břicha, zácpa, nevolnost
	časté	Dyspepsie, plynatost
Poruchy jater a žlučových cest	časté	Jaterní změny (včetně zvýšené hladiny transamináz, žloutenky) / poruchy jater a žlučových cest <sup>a</sup>
	vzácné	Jaterní selhání <sup>b</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	Alopecie, hirsutismus/obnovení vlasového porostu, suchá pokožka, svědění, vyrážka
Poruchy ledvin a močových cest	velmi časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu	velmi časté	Gynekomastie a citlivost prsů <sup>c</sup>
	časté	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	Asténie, bolest na hrudi, edém
Vícenásobná vyšetření	časté	Zvýšená tělesná hmotnost

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

<sup>b</sup> Vzácně se u pacientů léčených bikalutamidem vyskytlo jaterní selhání, příčinná souvislost však nebyla s jistotou určena. Je třeba zvážit pravidelné vyšetřování jaterních funkcí (viz bod 4.4).

<sup>c</sup> Může se zmírnit současnou kastrací.

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 vázán na bílkoviny a nevyskytuje se nezměněný v moči. Indikována je obecná podpůrná léčba zahrnující monitorování vitálních funkcí.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC skupina: L02BB03

Farmakoterapeutická skupina: antiandrogen, cytostatikum

Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen, 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. Z klinického hlediska může přerušení léčby u některých pacientů způsobit manifestaci syndromu z vysazení antiandrogenu ("antiandrogen withdrawal syndrome"). Bikalutamid je racemát s antiandrogenním účinkem, který se nachází téměř výlučně v jeho R-enantiomeru.

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bikalutamid se po perorálním podání přípravku Casodex 50 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 plazmatický poločas eliminace činí asi jeden týden.

Při pravidelném denním podávání přípravku je koncentrace R-enantiomeru v plazmě ve srovnání s S-enantiomerem přibližně desetinásobná, což je způsobeno jeho dlouhým eliminačním poločasem. Při denní dávce 50 mg přípravku Casodex 50 dosahují rovnovážné plazmatické koncentrace R-enantiomeru přibližně 9 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, stavem ledvin ani mírným až středním postižením jater. Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkým poškozením jater je R-enantiomer eliminován z plazmy pomaleji.

Casodex 50 se váže na bílkoviny (racemát 96 %, R-bikalutamid 99,6 %) a je do značné míry metabolizován (cestou oxidace a glukuronidace): jeho 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 vyvolání změn u mláďat laboratorních zvířat.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Casodex 50 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. Enzymová indukce nebyla u člověka pozorována. U žádného z nálezu předklinického zkoušení nebyl prokázán vztah k léčbě pacientů s pokročilým maligním nádorem prostaty.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Blistr, krabička.

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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

44/570/96-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

25.9.1996 / 11.10.2006

**10. DATUM REVIZE TEXTU**  
9.9.2009