

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Casodex 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza (vidjeti dio 4.4.). Svaka tableta sadrži 61 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete koje sadrže 50 mg bikalutamida. Tablete imaju promjer 6,5 mm. Na jednoj strani je urezan logo, a na drugoj strani oznaka jačine tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovalog raka prostate kod odraslih u kombinaciji s analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH analog) ili kirurškom kastracijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Odrasli muškarci, uključujući i starije: jedna tableta (50 mg) jednom dnevno.

Liječenje lijekom Casodex treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istodobno s kirurškom kastracijom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Moguće je povećano nakupljanje lijeka u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Casodex je kontraindicirana u djece.

4.3. Kontraindikacije

Casodex se ne smije davati bolesnicima koji su pokazali preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena lijeka Casodex je kontraindicirana u žena i djece (vidjeti dio 4.6.).

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Casodex s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika specijalista.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci upućuju na to da izlučivanje lijeka iz organizma može biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre što može voditi do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se u bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre Casodex mora primijeniti s oprezom.

Potrebno je razmotriti periodičko testiranje jetrene funkcije zbog mogućih jetrenih promjena. Većina promjena očekuje se unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije lijekom Casodex.

Teške jetrene promjene i zatajenje jetre rijetko su zabilježeni uz primjenu lijeka Casodex, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko su jetrene promjene teške, liječenje ovim lijekom mora se prekinuti.

U muškaraca koji koriste LHRH agoniste uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s od ranije postojećom šećernom bolešću. Stoga je potrebno razmotriti nadziranje razine glukoze u krvi kod bolesnika koji istodobno primjenjuju Casodex i LHRH agoniste.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP 3A4), zbog čega je potreban oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP 3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Androgenska deprivacijska terapija može produljiti QT interval

U bolesnika koji imaju produljenje QT intervala u anamnezi ili rizične faktore za produljenje QT intervala te u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5.), liječnici trebaju procijeniti omjer koristi i rizika uključujući potencijal za Torsade de pointes prije početka liječenja lijekom Casodex.

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije procijenjen, niti su takve promjene zabilježene u bolesnika koji su primali Casodex, bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti prikladnu kontracepciju tijekom, te 130 dana nakon prekida terapije lijekom Casodex.

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina bilo je prijavljeno u bolesnika koji su konkomitantno primali terapiju lijekom Casodex, što može rezultirati produženjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International normalised ration*, INR). Neki slučajevi su bili povezani s povećanim rizikom od krvarenja. Preporučeno je pažljivo pratiti PV/INR, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Casodex sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Casodex sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema dokaza o ikakvim farmakodinamičkim ili farmakokinetičkim interakcijama lijeka Casodex i LHRH analoga.

In vitro ispitivanja pokazala su da je R-bikalutamid inhibitor CYP 3A4, uz manji inhibitorni učinak na CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 (CYP) nisu pokazala potencijal za interakciju s lijekom Casodex, istodobna primjena lijeka Casodex i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam za do 80%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Može biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova, naročito ako se pojave znaci pojačanog učinka ili nuspojava lijeka. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida liječenja lijekom Casodex.

Oprez je potreban i kad se Casodex propisuje s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i dovesti do povećanja nuspojava.

In vitro ispitivanja su pokazala da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulanasa pri istovremenoj primjeni s lijekom Casodex. Stoga se preporuča pažljivo praćenje PV/INR-a, u bolesnika koji istovremeno primaju takve antikoagulanse, te je potrebno uzeti u obzir prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje androgenskom deprivacijskom terapijom može produljiti QT interval, treba pažljivo procijeniti istodobnu primjenu lijeka Casodex s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, i slični (vidjeti 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Casodex je kontraindicirana u žena i lijek se ne smije primjenjivati u trudnica.

Dojenje

Casodex je kontraindiciran tijekom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, opaženo je reverzibilno oštećenje plodnosti u mužjaka (vidjeti dio 5.3.). U muškaraca se očekuje razdoblje smanjene plodnosti odnosno neplodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Casodex ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da ponekad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom, mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	smanjeni libido depresija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica
	često	somnolencija
Srčani poremećaji	često	infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) ⁴ , zatajenje srca ⁴
	nepoznato	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Krvožilni poremećaji	vrlo često	navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	intersticijska bolest pluća ⁵ (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu konstipacija mučnina
	često	dispepsija flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	često	hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹
	rijetko	zatajenje jetre ² (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	alopecija hirsutizam/ponovni rast kose suha koža pruritus, osip

	rijetko	reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vrlo često	ginekomastija i osjetljivost grudi ³
	često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija edemi
	često	bol u prsištu
Pretrage	često	povećanje tjelesne težine

¹ Jetrene promjene su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne naravi te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

² Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja zatajenja jetre u skupini ispitanika koji su dobivali Casodex u dozi od 150 mg u otvorenim ispitivanjima EPC programa (engl. *Early Prostate Cancer Programme*, EPC).

³ Mogu biti smanjene istodobnom kastracijom.

⁴ Zabilježeno u farmakoepidemiološkom ispitivanju LHRH analoga i antiandrogena korištenih za liječenje raka prostate. Rizik je bio povećan kada je Casodex 50 mg korišten u kombinaciji s LHRH analogima. Povećanje rizika nije bilo zabilježeno kada je Casodex 150 mg korišten kao monoterapija za liječenje raka prostate.

⁵ Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u ispitivanjima EPC programa za dozu od 150 mg (engl. *Early Prostate Cancer Programme*, EPC).

Produženje PT/INR-a: nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i lijeka Casodex (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem u ljudi. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak, jer se bicalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje se nepromijenjen u mokraći.

Indicirane su opće potporne mjere, uključujući česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, anti-androgeni, ATK oznaka: L02BB03

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se za androgene receptore, a da pritom ne aktivira gensku ekspresiju. Tako inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je te inhibicije. Prekid uzimanja lijeka Casodex može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „antiandrogenskim sindromom ustezanja”.

Bikalutamid je racemat, kod kojeg antiandrogenu aktivnost gotovo isključivo nosi R-enantiomer.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bikalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana ima klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Bikalutamid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (racemat 96%, (R)-enantiomer > 99%) i ekstenzivno metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Njegovi metaboliti eliminiraju se putem bubrega i žuči u približno jednakim udjelima.

Eliminacija

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, u odnosu na (R)-enantiomer kojemu je poluvrijeme eliminacije iz plazme oko jedan tjedan.

Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi deset puta je veće pri svakodnevnoj primjeni lijeka Casodex, što je posljedica njegova dugog poluvremena.

Tijekom svakodnevne primjene lijeka Casodex 50 mg, primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 9 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže na predominantni (R)-enantiomer otpada 99% ukupno cirkulirajućih enantiomera.

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utječe dob, narušena funkcija bubrega ili blago do umjereno narušena funkcija jetre. Postoje dokazi da se u bolesnika s teško narušenom funkcijom jetre (R)-enantiomer još sporije eliminira iz plazme.

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna je koncentracija R-bikalutamida u sjemenu muškaraca koji su primali lijek Casodex 150 mg iznosila 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se mogla prenijeti ženskom partneru tijekom seksualnog odnosa je mala i iznosi približno 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima, povezane su s tim učincima. Induciranje enzima nije primijećeno u ljudi i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema značaja za liječenje bolesnika s rakom prostate. Atrofija sjemenih kanalića testisa očekivani je učinak razreda antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6 odnosno 12 mjeseci u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci.

U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana doziranja ali je oporavak zapažen nakon 7 tjedana bez doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat,
natrijev škroboglikolat,
povidon,
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete:

hipromeloza,
makrogol 300,
titanijev dioksid (E 171).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u blister (PVC/Alu) pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-959901547

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. listopada 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. listopada 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. prosinca 2025.