

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
Casodex 50 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
  
- 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**  
Κάθε δισκίο περιέχει 50mg bicalutamide  
Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1
  
- 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**  
Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, λευκά
  
- 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**
  - 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**  
Αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με θεραπεία με LHRH ανάλογα ή χειρουργικό ευνουχισμό.
  
  - 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**  
*Ενήλικες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:* Ένα δισκίο των 50 mg μια φορά την ημέρα. Η θεραπεία με Casodex 50 πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με ένα LHRH ανάλογο ή μαζί με χειρουργικό ευνουχισμό.  
*Παιδιά:* Το Casodex 50 αντενδείκνυται στα παιδιά.  
*Νεφρική ανεπάρκεια:* Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.  
*Ηπατική ανεπάρκεια:* Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Αυξημένη συσσώρευση του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε λήμμα 4.4).
  
  - 4.3 Αντενδείξεις**  
Το Casodex 50 mg αντενδείκνυται στις γυναίκες και τα παιδιά.  
Το Casodex 50 mg δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα  
Αντενδείκνυται η συγχορήγηση Casodex 50 mg με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπρίδη (βλ. λήμμα 4.5).
  
  - 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**  
Η bicalutamide μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αποβολή της μπορεί να είναι βραδύτερη σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συσσώρευση της bicalutamide. Επομένως το Casodex 50 mg πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.  
Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ηπατικών μεταβολών θα πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Τα περισσότερα περιστατικά αναμένεται να εμφανισθούν στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας με Casodex.

Σοβαρές ηπατικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σπάνια με το Casodex 50 mg (βλέπε 4.8). Η θεραπεία με Casodex 50 mg θα πρέπει να διακοπεί εάν οι αλλαγές είναι σοβαρές.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν αντικειμενικώς εξέλιξη της νόσου, που συνοδεύεται από αυξημένη τιμή PSA, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Casodex.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται η bicalutamide με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4 (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5), καθώς έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος P450 (CYP 3A4).

Οι ασθενείς με ευαισθησία στη λακτόζη, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι κάθε δισκίο Casodex 50 mg περιέχει 61 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η R-bicalutamide είναι αναστολέας του CYP 3A4 με μικρότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα στη δραστικότητα των CYP 2C9, 2C19 και 2D6.- Μολονότι, στις κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η αντιπυρίνη σαν δείκτης της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν παρατηρήθηκε πιθανή αλληλεπίδραση του Casodex με κάποιο φάρμακο, η μέση έκθεση της μιδαζολάμης (AUC) αυξήθηκε μέχρι 80%, μετά από συγχωρήγηση με Casodex για 28 ημέρες. Για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος μια τέτοια αύξηση θα μπορούσε να έχει σημασία. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η συγχωρήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και σιζαπρίδη και απαιτείται προσοχή όταν συγχωρηγείται το Casodex με ουσίες όπως κυκλοσπορίνη και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δοσολογίας για τα φάρμακα αυτά, ειδικότερα αν υπάρχει ένδειξη ενίσχυσης του αποτελέσματος ή αύξησης των ανεπιθυμητών ενεργειών. Για την κυκλοσπορίνη συνιστάται, μετά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με Casodex, να ελέγχονται προσεκτικά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η κλινική κατάσταση.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Casodex μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να αναστείλουν την οξείδωση του φαρμάκου π.χ. σιμετιδίνη και κετοκοναζόλη. Θεωρητικά, αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις της bicalutamide στο πλάσμα, που θα μπορούσαν ίσως να οδηγήσουν σε αύξηση των ανεπιθυμητών ενεργειών.

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η bicalutamide μπορεί να εκτοπίσει το κουμαρινικό αντιπηκτικό, βαρφαρίνη, από τις θέσεις σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες. Συνιστάται επομένως, στις περιπτώσεις που χορηγείται Casodex 50 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κουμαρινικά αντιπηκτικά, να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Η bicalutamide αντενδείκνυται στις γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ή γυναίκες που θηλάζουν.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Casodex θεωρείται απίθανο να επιδράσει αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι σποραδικά μπορεί να παρατηρηθεί υπνηλία. Ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια επίδραση πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το Casodex 50 mg γενικά έχει εμφανιστεί καλά ανεκτό με λίγες αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Πίνακας 1 : Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών**

<b>Συχνότητα</b>	<b>Οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Πολύ συχνές (≥10%)	Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ευαισθησία μαστού <sup>1</sup> Γυναικομαστία <sup>1</sup>
	Γενικές διαταραχές	Εξάψεις <sup>1</sup>
Συχνές (≥1% και <10%)  (αυξημένα)	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Ναυτία
	Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατικές αλλαγές επίπεδα τρανσαμινασών, ίκτερος) <sup>2</sup>
	Γενικές διαταραχές	Αδυναμία Κνησμός
	Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος και κνίδωσης
Όχι συχνές (≥0.1% και <1%)	Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια
	Σπάνιες (≥0.01% και <0.1%)	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
	Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηροδερμία

<sup>1</sup> Μπορεί να μειωθούν με σύγχρονη ορχεκτομή

<sup>2</sup> Οι ηπατικές αλλαγές ήταν συχνά παροδικές και αναστέλλονταν ή βελτιώνονταν με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της (βλέπε λήμμα 4.4).

Πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν bicalutamide παρατηρήθηκε ηπατική ανεπάρκεια, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιατή σχέση με βεβαιότητα. Περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται κατά την κρίση του γιατρού. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί καρδιαγγειακές επιδράσεις όπως στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων επιμηκύνσεων των

διαστημάτων PR και QT, αρρυθμίες και μη συγκεκριμένες αλλαγές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Σπάνια έχει αναφερθεί θρομβοκυτοπενία.

Επιπλέον, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες κατά τη διάρκεια θεραπείας με Casodex και ένα LHRH ανάλογο (ως πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατά τη γνώμη των κλινικών ερευνητών, με συχνότητα 1%). Δεν έχει αποδειχθεί αιτιατή σχέση αυτών των ενεργειών με την φαρμακευτική αγωγή και μερικές από τις ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι αυτές που συνήθως εμφανίζονται σε ηλικιωμένους ασθενείς:

**Καρδιαγγειακό Σύστημα:** Καρδιακή ανεπάρκεια.

**Γαστρεντερικό Σύστημα:** Ανορεξία, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός.

**Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη libido.

**Αναπνευστικό Σύστημα:** Δύσπνοια.

**Ουρογεννητικό Σύστημα:** Ανικανότητα, νυκτουρία.

**Αίμα:** Αναιμία.

**Δέρμα και εξαρτήματα αυτού:** Αλωπεκία, εξάνθημα, εφίδρωση, δασυτριχισμός.

**Μεταβολισμός & Διατροφή:** Σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, οίδημα, αύξηση βάρους, απώλεια βάρους.

**Ολοκλήρου του Σώματος:** Γαστρικός πόνος, θωρακικός πόνος, πονοκέφαλος, πόνος, πυελικός πόνος, ρίγη.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Η αιμοδιύλιση μπορεί να μη βοηθήσει, καθώς η bicalutamide συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και δεν ανευρίσκεται αναλλοίωτη στα ούρα. Συνιστάται γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένου συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αντιανδρογόνο, κωδικός ATC L02B B03

Η bicalutamide είναι ένα μη-στεροειδές αντιανδρογόνο, χωρίς άλλη ενδοκρινή δράση. Συνδέεται με τους φυσιολογικούς (ανεπηρέαστους-wild type) υποδοχείς των ανδρογόνων χωρίς να ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και επομένως αναστέλλει τη διέγερση των ανδρογόνων. Η αναστολή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση των προστατικών όγκων. Κλινικά, σε μια υποομάδα ασθενών, η διακοπή της θεραπείας με μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του «συνδρόμου στέρησης αντιανδρογόνων».

Η bicalutamide είναι ρακεμική ένωση και η αντι-ανδρογονική της δράση εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο (R)-εναντιομερές.

#### 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η απορρόφηση της bicalutamide είναι καλή μετά τη χορήγηση από το στόμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία κάποιας κλινικά σημαντικής επίδρασης της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα.

Το (S)-εναντιομερές αποβάλλεται ταχέως σε σχέση με το (R)-εναντιομερές, το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 εβδομάδα.

Σε καθημερινή χορήγηση Casodex 50 mg, το (R)-εναντιομερές συσσωρεύεται

περίπου 10 φορές στο πλάσμα σε σχέση με τα επίπεδα που προκύπτουν μετά από εφάπαξ χορήγηση, ως αποτέλεσμα του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 9μg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρούνται για το (R)-εναντιομερές, κατά τη χορήγηση δόσεων 50 mg Casodex ημερησίως. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση το υπερισχύον δραστικό (R)-εναντιομερές αποτελεί το 99% του συνόλου των κυκλοφορούντων εναντιομερών.

Η φαρμακοκινητική του (R)-εναντιομερούς δεν επηρεάζεται από την ηλικία, τη νεφρική ανεπάρκεια ή την ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία στα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το (R)-εναντιομερές αποβάλλεται βραδύτερα από το πλάσμα.

Η bicalutamide συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες (το ρακεμικό μίγμα σε ποσοστό 96%, το R- εναντιομερές σε ποσοστό >99 %) και μεταβολίζεται εκτεταμένα (μέσω οξειδωσης και μετατροπής σε γλυκουρονίδια). Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται μέσω των νεφρών και της χολής σε περίπου ίδια ποσοστά.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Η bicalutamide είναι ένα ισχυρό αντιανδρογόνο και επαγωγέας μικτής δράσης των οξειδασών στα ζώα. Αλλαγές στα όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένης της πρόκλησης όγκων στα ζώα (κύτταρα Leydig, θυρεοειδής αδένας, ήπαρ), σχετίζονται με αυτές τις ενέργειες. Δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο ενζυμική επαγωγή και κανένα από τα ευρήματα αυτά δε θεωρείται ότι έχει σχέση με τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.

Η ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων είναι μια αναμενόμενη επίδραση της ομάδας των αντιανδρογόνων και έχει παρατηρηθεί σε όλα τα είδη, που έχουν μελετηθεί. Μετά από μία μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους με επαναλαμβανόμενη χορήγηση για διάστημα 12 μηνών η ολική αντιστροφή της ατροφίας των όρχεων επήλθε μετά από 24 εβδομάδες, παρότι η λειτουργική αντιστροφή ήταν εμφανής σε μελέτες αναπαραγωγής 7 εβδομάδες μετά το τέλος μιας περιόδου χορήγησης 11 εβδομάδων. Θα πρέπει να αναμένεται μια περίοδος υπογονιμότητας ή στειρότητας στον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Lactose monohydrate, magnesium stearate, polyvidone, sodium starch glycollate, hypromellose, macrogol 300, titanium dioxide

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

60 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 28 δισκίων σε δύο ημερολογιακά blisters PVC/φύλλου αλουμινίου.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Δεν απαιτούνται ειδικές απαιτήσεις.

7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
**AstraZeneca A.E.**,  
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,  
151 25 Μαρούσι
  
8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
34399/1.7.2003
  
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
4.11.1996
  
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
12.01.2005