

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CASODEX 150 mg film tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bikalutamid 150 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 183 mg

Sodyum nişasta glikolat 22.5 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız

3.FARMASÖTİK FORM

Yuvarlak bikonveks beyaz film kaplı tabletler.

Tabletlerin bir yüzünde 150, diğer yüzünde ise logo basılı

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CASODEX 150 mg lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri (T3-T4 herhangi bir N, MO;T1-T2,N+, MO) olan hastaların erken hormonal tedavisinde, tek başına veya radikal prostatektomiye veya radyoterapiye adjuvan tedavi olarak kullanılır (bkz. Bölüm 5.1.).

CASODEX 150 mg ayrıca, cerrahi kastrasyonun ya da diğer tıbbi girişimlerin uygun veya kabul edilebilir olmadığı ve uygulanmadığı lokal olarak ilerlemiş, metastaz yapmamış prostat kanserinin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yaşlılar da dahil yetişkin erkeklerde günde 1 defa 1 tablet (150 mg) kullanılır.

CASODEX, en az 2 yıl boyunca veya hastalık ilerlemeye başlayıncaya kadar sürekli olarak kullanılmalıdır.

Uygulama şekli

Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek /Karaciğer yetmezliği :

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddette veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikme olabilir (bkz. Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon :
CASODEX çocuklarda kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon :
Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez. Yetişkinlerde uygulanan doz kullanılır

4.3. Kontrendikasyonlar

CASODEX kadınlar ve çocuklarda kontrendikedir.
CASODEX etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösterdiği bilinen hiçbir hastada kullanılmamalıdır.
CASODEX'in terfenadin, astemizol veya sisaprid ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin başlatılması doğrudan bir uzman gözetiminde olmalıdır.Cerrahi ya da medikal kastrasyon uygulanan metastatik hastalarda endike değildir.
CASODEX karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilir. Veriler eliminasyonun, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaşlayabileceği izlenimini vermekte ve bu yavaşlama, bikalutamidin vücutta birikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, CASODEX orta-ileri derecede şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimde, CASODEX kullanımına bağlı olarak ölüm ve hastaneye yatırılmaya sebebiyet verecek kadar ağır karaciğer hasarı (karaciğer yetmezliği) rapor edilmiştir.

Karaciğerdeki olası değişiklikler nedeniyle, belirli aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması düşünülmelidir. Bu değişikliklerin büyük bir bölümünün, CASODEX tedavisinin ilk 6 ayı içerisinde gelişmesi beklenir.

Şiddetli karaciğer değişiklikleri CASODEX tedavisi ile nadiren görülmüştür ve fatal neticeler rapor edilmiştir (bkz Bölüm 4.8). Bu değişiklikler şiddetliyse, CASODEX tedavisi durdurulmalıdır.

Serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi hastanın cevabını izlemek açısından faydalı olabilir. CASODEX tedavisi sırasında PSA seviyelerinin artması halinde hasta klinik ilerleme açısından değerlendirilmelidir. Hastalığın objektif olarak ilerlediği PSA düzeyleri yüksek hastalarda, antiandrojen tedavisine son verilerek, LHRH analogunun kullanılmaya devam edilmesi değerlendirilmelidir.

Bikalutamidin sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörü olduğu gösterildiğinden, öncelikle CYP 3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlar, CASODEX ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır (bkz Bölüm 4.3 ve 4.5)

Laktoz:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da gliukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar R-bikalutamidin bir CYP 3A4 inhibitörü olduğunu; ayrıca daha hafif olmak üzere CYP 2C9, 2C19 ve 2D6 aktivitesi üzerinde de inhibitör etkili olduğunu göstermiştir. Sitokrom P450 (CYP) aktivitesinin göstergesi olarak antipirin kullanılan klinik çalışmalar, CASODEX'in ilaç etkileşim potansiyeline sahip olduğunu göstermemesine rağmen 28 gün boyunca CASODEX ile birlikte kullanılan, midazolam ile ortalama EAA değerinde %80'e varan artışlar kaydedilmiştir. Bu artış, terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemli olabilir. Terfenadin, astemizol ve sisaprid'in CASODEX ile birlikte kullanılması kontrendikedir. CASODEX siklosporin ve kalsiyum kanal blokeörleri gibi ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. İlacın etkisini arttırdığı veya istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığını gösteren kanıtlar varlığında, bu ilaçlarda dozun azaltılması gerekebilir. Siklosporin kullanan hastalarda CASODEX tedavisine başlandığı ya da CASODEX kullanımı durdurulduğu zaman, siklosporin plazma konsantrasyonlarının ve hastanın klinik durumun yakından izlenmesi önerilir.

Simetidin veya ketokonazol gibi ilaç oksidasyonunu inhibe edebilen ilaçlarla birlikte CASODEX'in kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır. Böyle bir tedavi teorik olarak, bikalutamidin plazma konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlanabilir ve yine teorik olarak, yan etkilerin artmasına yol açabilir.

Bikalutamidin, kumarin sınıfı bir antikoagülan olan varfarini, proteinlere bağlanma yerlerinden ayırabileceği, *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, kumarin sınıfı antikoagülan kullanmakta olan hastalarda CASODEX tedavisine başlanması halinde, protrombin zamanının yakından izlenmesi önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: X

Genel tavsiye: Uygulanabilir değildir.

Cocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

CASODEX kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

CASODEX kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bilinmemektedir

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CASODEX'in, araç ve makine kullanırken bazen uyku hali yapabileceği unutulmamalıdır. Bu şekilde etkilenen hastalar dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Özellikle belirtilmediği takdirde aşağıda sıklıkları ile birlikte verilen yan etkiler, Casodex 150 mg'in erken prostat kanseri ile sonucuna göre belirlenmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyonötik ödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet^a

Yaygın: İktidarsızlık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Libidonun azalması, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, uykululuk hali

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı^b (ölüm vakaları bildirilmiştir)

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, hazımsızlık, midede gaz toplanması, bulantı

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, hipertransaminazemi^c

Seyrek: Karaciğer yetmezliği^d (ölüm vakaları bildirilmiştir.)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü

Yaygın: Saç dökülmesi, kıllanma / saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu^e, kaşıntı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: göğüs ağrısı, ödem

Laboratuvar bulguları

Yaygın: Kilo artışı

a. Monoterapi olarak CASODEX kullanan hastaların büyük çoğunluğunda jinekomasti ve/veya meme ağrısı görülmüştür. Klinik çalışmalarda %5 hastaya kadar bu semptomların ciddi olduğu görülmüştür. Jinekomasti, özellikle uzun süre tedavi gören hastalarda, tedavi durdurulduktan sonra kendiliğinden düzelmeyebilir.

b. Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında adevs olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı, 150 mg EPC^{*} çalışmalarının randomize tedavisinde rapor edilen intrastitial pnömoni advers olaylarından hareketle tespit edilmiştir.

c. Şiddetli hepatik değişiklikler nadiren gözlenmiştir. Bu değişiklikler genellikle geçicidir ve devam eden tedavide veya tedavinin kesilmesini takiben düzelir.

d. Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı, 150 mg EPC^{*} çalışmalarının açık etiketli CASODEX kolunda rapor edilen karaciğer yetmezliği advers olaylarından hareketle tespit edilmiştir.

e. EPC^{*} çalışmalarında kullanılan kod kuralları gereği, 'cilt kuruluğu', 'döküntü' COSTART terimi altında kodlanmıştır. Bu nedenle CASODEX 150 mg için ayrıca bir yaygınlık tanımlanması yapılamamaktadır, ancak 50 mg ile aynı yaygınlıkta olduğu varsayılmaktadır.

* Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years.

Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group.

4.9. Doz aşımı

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili deneyim yoktur. Spesifik bir antidot mevcut olmadığından, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bikalutamid, proteinlere yüksek oranda bağlandığından ve idrarla değişmeden atılım söz konusu olmadığından diyaliz, doz aşımı tedavisinde yardımcı olamayabilir. Genel destek bakımı ve bu arada yaşam belirtilerinin sık sık izlenmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiandrojen

ATC kodu: L02BB03

Bikalutamid, başka bir endokrin aktivitesi olmayan, non-steroidal bir antiandrojendir. Androjen reseptörüne, gen ekspresyonunu aktive etmeksizin, bağlanarak androjen uyarısını inhibe eder. Prostat tümörünün küçülmesi, bu inhibisyonun sonucudur. CASODEX tedavisinin durdurulması, bazı hastalarda klinik olarak, antiandrojen çekilme sendromu ile sonuçlanabilir.

CASODEX 150 mg, lokalize (T1-T2, N0 veya NX, M0) veya lokal olarak ilerlemiş (T3-T4, herhangi bir N, M0; T1-T2, N+, M0) ancak metastaz yapmamış prostat kanseri olan toplam 8113 hastanın katıldığı, plasebo kontrollü, çift-kör 3 çalışmanın birleşik analizinde incelenmiştir. Bu hastalarda CASODEX, erken hormonal tedavi ya da radikal prostatektomiye veya radyoterapiye (öncelikle harici ışın radyasyonu) adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. 9.7 yıllık medyan izleme süresinde hastalığın, CASODEX ve plasebo kullanan hastalarda sırasıyla %36.6 ve %38.17'sinde objektif olarak ilerlediği görülmüştür.

Hasta gruplarının çoğunda objektif hastalık progresyon riskinde azalma görülmüştür fakat bu bulgu özellikle hastalık progresyon riski yüksek olanlarda daha belirgindir. Bu nedenle, klinisyenler hastalık progresyon riski düşük hastaların optimum medikal tedavi stratejisine karar verirken, bilhassa radikal prostatektomi sonrası adjuvan uygulamada, hastalığın ilerlemekte olduğunun belirtileri görülene dek hormonal terapiyi erteleyebilirler.

9.7 yıllık medyan izleme süresinde, %31.4 mortalite ile (nispi risk=1.01; %95 güven aralığı 0.94-1.09) herhangi bir genel sağkalım farkı görülmemiştir. Bununla birlikte eksplorasyon amacıyla yapılan alt grup analizlerinde bazı eğilimler ortaya çıkmıştır.

Lokal ilerlemiş prostat kanseri hastalarındaki progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım verileri Kaplan Meier tahminlerine dayanarak, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir:

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n=657)	Casodex 150mg	19.7	36.3	52.1	73.2
	Plasebo	39.8	59.7	70.7	79.1
Radyoterapi (n=305)	Casodex 150mg	13.9	33.0	42.1	62.7
	Plasebo	30.7	49.4	58.6	72.2
Radikal prostatektomi (n=1719)	Casodex 150mg	7.5	14.4	19.8	29.9
	Plasebo	11.7	19.4	23.2	30.9

Tablo 2 Lokal ilerlemiş hastalıkta tedavi alt gruplarına göre toplam sağkalım

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n=657)	Casodex 150mg	14.2	29.4	42.2	65.0
	Plasebo	17.0	36.4	53.7	67.5
Radyoterapi (n=305)	Casodex 150mg	8.2	20.9	30.0	48.5
	Plasebo	12.6	23.1	38.1	53.3
Radikal prostatektomi (n=1719)	Casodex 150mg	4.6	10.0	14.6	22.4
	Plasebo	4.2	8.7	12.6	20.2

Tek başına CASODEX 150 kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki ilerlemesiz sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. Bu hastalar plasebo verilenlere kıyasla sağkalımda azalma eğilimi de göstermiştir (Nispi risk = 1.15; %95 Güven aralığı 1.00 – 1.32). Bu eğilim göz önünde tutulduğunda CASODEX 150 kullanılmasının fayda-risk profilinin, bu hastalarda olumlu olmadığı düşünülmüştür.

Ayrı bir programda CASODEX 150'nin, lokal olarak ilerlemiş, metastaz yapmamış prostat kanseri olan ve hemen kastrasyon gerektiren hastaların tedavisindeki etkinliği; metastaz yapmamış (M0) prostat kanseri olan ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş, toplam 480 hastanın katıldığı 2 çalışmanın birleştirilmiş analiz sonuçlarıyla gösterilmiştir. Medyan 6.3 yıllık tedavi tamamlandığında hastaların %56'sında mortalite görülmüş, CASODEX 150 ve kastrasyon tedavileri arasında, sağkalım bakımından anlamlı hiçbir herhangi bir fark görülmemiştir (Nispi risk 1.05 %95 Güven aralığı 0.81-1.36); bununla birlikte her 2 tedavinin eşdeğer olduğu sonucuna, istatistik olarak varılamamıştır.

Daha önce hiç tedavi görmemiş, metastatik (M1) prostat kanseri olan toplam 805 hastanın katıldığı, %43 mortalite görülen 2 çalışmanın birleştirilmiş analiz sonuçları, CASODEX 150'nin, sağkalım süresi bakımından kastrasyondan daha az etkili olduğunu (Nispi risk 1.30 %95 Güven aralığı 1.04-1.65) ve medyan 2 yıllık izleme süresi içerisinde hastaların ölümüne- kadar geçen süreler arasındaki farkın 42 gün (6 hafta) olduğunu göstermiştir.

Bikalutamid, rasemik bir karışımdır ve antiandrojen aktivitesinin neredeyse tamamını R-enantiyomeri gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Bikalutamid, oral kullanım sonrası iyi emilir.

Emilim:

Bikalutamid, oral kullanım sonrası iyi emilir. Besinlerin biyoyararlanım oranı üzerinde, klinik önem taşıyan etkiye sahip olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

Casodex'in günlük 50 mg'lık doz uygulanması sonucu (R)- enantiomerin sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunun 9 mikrogram/ml civarında olduğu tespit edilmiştir. Sabit düzeydeki

plazma konsantrasyonunda total dolaşan enantiomerlerin %99'u aktif olarak üstün olan (R)-enantiomeridir.

Dağılım:

Bikalutamid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (Rasematın %96'sı, (R)-enantiyomerinin %99'undan fazlası).

Biyotransformasyon:

Bikalutamid, büyük ölçüde metabolize edilir (oksidasyon ve glukuronidasyon); metabolitleri, böbrekler ve safra yoluyla yaklaşık olarak birbirine eşit oranlarda olmak üzere vücuttan uzaklaştırılır.

Eliminasyon:

(S)-enantiyomeri, (R)-enantiyomerine kıyasla vücuttan daha çabuk uzaklaştırılır. (R)-enantiyomerinin plazma eliminasyon yarı ömrü, 1 hafta kadardır.

Günlük kullanımda CASODEX'in (R) -enantiyomeri uzun yarılanma ömrünün sonucu olarak plazmada 10 katına çıkar .

Klinik çalışmaların birinde, CASODEX 150 kullanan erkeklerin menisindeki ortalama R-bikalutamid konsantrasyonu 4,9 mikrogram/ml olarak ölçülmüştür. Cinsel ilişki sırasında kadına geçebilecek bikalutamid miktarı düşük olup yaklaşık 0.3 mikrogram/kg kadardır; bu miktar, laboratuvar hayvanlarının yavrularında değişikliklere neden olmak için gereken miktardan daha azdır. Böbrekler ve safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın yaşından etkilenmez.

Böbrek yetmezliği

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın böbrek bozukluğundan etkilenmez.

Karaciğer yetmezliği

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hafif-orta şiddetteki karaciğer bozukluğundan etkilenmez. (R)-enantiyomerinin, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda plazmadan daha yavaş uzaklaştırıldığı yönünde kanıtlar vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bikalutamid hayvanlarda güçlü bir antiandrojen ve mikst fonksiyon oksidaz enziminin indükleyicisidir. Hedef-organlardaki değişiklikler ve bu arada tümör indüksiyonu (Leydig hücreleri, tiroid, karaciğer) bu aktivitelerle ilişkilidir. Enzim indüksiyonu, insanlarda gözlenmemiştir ve hayvanlarda elde edilen söz konusu bulguların hiçbiri, prostat kanseri hastalarının tedavisi açısından önemli kabul edilmemektedir. Semifer tubulüs atrofisi,

antiandrojenlerin bir sınıf etkisidir ve incelenen bütün türlerde gözlenmiştir. Sıçanlarda 12 ay devam eden, tekrarlanan toksisite çalışmasından 24 hafta sonra testis atrofisinin tamamen düzeldiği görülmüştür ama üreme çalışmalarında fonksiyonel düzelme, 11 haftalık uygulamanın sona ermesinden 7 hafta sonra elde edilmiştir. İnsanlarda bir süre subfertilite olabileceği kabul edilmelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat
Polividon
Sodyum nişasta glikolat
Hipromelloz
Makrogol 300
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın Yapısı ve İçeriği

Tabletler PVC /Aluminyum folyo blister ambalajdadır.

6.6 Kullanıma Hazırlama ve İmha Talimatları

Özel bir kullanma talimatı yoktur

6.7. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat 3-4
Levent – İstanbul
Tel: (0212 283 15 50
Faks: 0212 282 45 68

8. RUHSAT NUMARASI

09.09.2004-116/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 09.09.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Sağlık Bakanlığı onay tarihi: