

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CASODEX 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bicalutamidă 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 61,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate cu „Cdx 50” pe o parte și cu un logo pe cealaltă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul carcinomului de prostată avansat, în combinație cu terapia cu analogi ai LHRH sau cu castrarea chirurgicală.

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Bărbați adulți, inclusiv vârstnici: doza recomandată este de 50 mg bicalutamidă (un comprimat filmat CASODEX 50 mg) o dată pe zi.

Tratamentul cu CASODEX 50 mg trebuie inițiat cu cel puțin 3 zile înainte de începerea tratamentului cu un analog al LHRH sau concomitent cu castrarea chirurgicală.

Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă pot să apară fenomene de acumulare crescută (vezi pct. 4.4).

Copii: administrarea CASODEX este contraindicată la copii (vezi pct.4.3).

4.3 Contraindicații

CASODEX este contraindicat la femei și copii (vezi pct. 4.6).

CASODEX nu trebuie administrat pacienților cu reacție de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de Casodex și terfenadină, astemizol sau cisapridă este contraindicată (vezi pct.4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inițierea tratamentului trebuie făcută sub directă supraveghere a unui specialist.

Bicalutamida este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Există date care sugerează că eliminarea poate fi mai lentă la subiecții cu insuficiență hepatică severă, aceasta putând determina acumularea bicalutamidei. De aceea, CASODEX trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Trebuie luată în considerare efectuarea periodică a testelor funcției hepatice, datorită posibilității apariției modificărilor hepatice. Majoritatea modificărilor sunt așteptate să apară în primele 6 luni ale tratamentului cu CASODEX.

Rar au fost observate modificări hepatice severe și insuficiență hepatică pe parcursul terapiei cu CASODEX, au fost raportate și rezultate letale (vezi pct. 4.8). Dacă modificările sunt severe, tratamentul cu CASODEX - trebuie întrerupt.

S-a observat o reducere a toleranței la glucoză la bărbații care primesc analogi LHRH. Aceasta se poate manifesta ca diabet sau ca pierdere a controlului glicemic la cei cu diabet zaharat pre-existent. De aceea se recomandă precauție în monitorizarea glicemiei la pacienții care primesc CASODEX, în combinație cu analogi LHRH (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Bicalutamida a demonstrat un efect inhibitor citocromului P450 (CYP 3A4), de aceea trebuie supravegheat atent tratamentul concomitent cu medicamente metabolizate predominant de CYP 3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Terapia de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente sau factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul risc - beneficiu, incluzând potențialul de torsadă a vârfurilor înainte de inițierea tratamentului cu Casodex.

Terapia antiandrogenică poate cauza modificări morfologice ale spermatozoizilor. Cu toate că efectul bicalutamidei asupra morfologiei lichidului seminal nu a fost evaluat și nu au fost raportate astfel de modificări la pacienții care au primit Casodex, pacienții și/sau partenerii lor trebuie să folosească metode contraceptive adecvate în timpul și timp de 130 de zile după terapia cu Casodex.

A fost raportată potențarea efectelor anticoagulantelor cumarinice la pacienții cu tratament concomitent cu Casodex, ceea ce ar putea avea ca rezultat creșterea timpului de protrombină (TP) și a Raportului Internațional Normalizat (INR). Unele cazuri au fost asociate cu risc de sângerare. Se recomandă monitorizarea atentă a TP/INR și trebuie avută în vedere ajustarea dozei de anticoagulant (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există date care să sugereze existența de interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice între bicalutamidă și analogii LHRH.

Studiile *in vitro* au arătat că bicalutamida-R este un inhibitor al CYP 3A4 cu efecte inhibitoare mai reduse asupra activității CYP 2C9, 2C19 și 2D6.

Deși studiile clinice cu antipirină ca marker pentru activitatea citocromului P450 (CYP) au evidențiat lipsa interacției potențiale cu Casodex, expunerea medie a midazolamului (ASC) a crescut cu până la 80% după coadministrarea cu Casodex timp de 28 zile. Pentru medicamentele cu indice terapeutic mic, o astfel de creștere poate fi relevantă. De aceea, administrarea concomitentă a terfenadinei, astemizolului și cisapridei este contraindicată (vezi pct. 4.3) iar administrarea Casodex concomitent cu compuși precum ciclosporină și blocanți ai canalelor de calciu trebuie făcută cu precauție. Pentru aceste medicamente poate fi necesară reducerea dozelor, în special dacă există dovezi ale intensificării reacțiilor adverse. În cazul ciclosporinei, este recomandată o monitorizare atentă a concentrațiilor plasmaticice și a stării clinice după inițierea sau oprirea tratamentului cu Casodex.

Trebuie acordată atenție în cazul prescrierii Casodex asociat altor medicamente care pot inhiba oxidarea medicamentului, de exemplu cimetidină și ketoconazol. Teoretic, se poate produce creșterea concentrației plasmaticice de bicalutamidă, cu creșterea frecvenței reacțiilor adverse.

Studiile *in vitro* au demonstrat că bicalutamida poate deplasa anticoagulantul cumarinic, warfarina, de pe situsurile de legare de proteinele plasmaticice. Au existat raportări privind creșterea efectului warfarinei și a altor anticoagulante cumarinice atunci când sunt administrate concomitent cu Casodex. De aceea, se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină dacă se inițiază tratamentul cu bicalutamidă la pacienții tratați deja cu anticoagulante cumarinice (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Întrucât tratamentul de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a CASODEX cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT sau cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor cum sunt medicamente antiaritmice de clasă I (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost făcute doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Bicalutamida este contraindicată la femei și nu trebuie administrată femeilor gravide.

Alăptarea

Bicalutamida este contraindicată pe perioada alăptării.

Fertilitatea

În studiile la animale, a fost observată afectarea reversibilă a fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). O posibilă perioadă de fertilitate redusă sau de infertilitate trebuie luată în considerare la pacienții de sex masculin.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul tratamentului cu CASODEX, s-au raportat cazuri de somnolență și pacienților care au prezentat acest simptom se recomandă să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1 Frecvența reacțiilor adverse

Aparate și sisteme	Frecvență	Reacție
Tulburări hematologice și limfactice	Frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate, incluzând angioedem și urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului
Tulburări psihice	Frecvente	Diminuarea libidoului Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeală
	Frecvente	Somnolență
Tulburări cardiace	Frecvente	Infarct miocardic ⁴ (au fost raportate cazuri letale), Insuficiență cardiacă ⁴
	Cu frecvență necunoscută	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială ⁵ (au fost raportate cazuri letale)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală
	Frecvente	Constipație Greață Flatulență Dispepsie
Tulburări hepato-biliare	Frecvente	Hepatotoxicitate, icter, hipertransaminazemie ¹
	Rare	Insuficiența hepatică ² . (au fost raportate cazuri letale)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Alopecie Hirsutism/recreșterea părului Piele uscată Prurit Erupție cutanată
	Rare	Reacție de fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte frecvente	Ginecomastie și sensibilitatea sânilor ³

	Frecvente	Tulburări erectile
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie Edem
	Frecvente	Durere toracică
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere în greutate

1. Modificările hepatice sunt rar severe și au fost de obicei trecătoare, dispărând sau ameliorându-se la continuarea terapiei sau după întreruperea acesteia.
2. Insuficiența hepatică a apărut rar la pacienții tratați cu bicalutamidă, însă nu a fost stabilită cu certitudine o relație cauzală. Trebuie luată în considerare testarea periodică a funcției hepatice (vezi și pct.4.4).
3. Poate fi redusă de castrarea concomitentă.
4. Observată în timpul studiilor farmacoepidemiologice cu analogi ai LHRH și antiandrogeni utilizați în tratamentul cancerului de prostată. Riscul pare să fie crescut când Casodex 50mg a fost folosit în combinație cu analogi ai LHRH însă nu s-a observat un risc evident când Casodex 150 mg a fost folosit în monoterapie pentru tratarea cancerului de prostată.
5. Reacție adversă notată după evaluarea datelor de după punerea pe piață. Frecvența a fost determinată din incidența reacțiilor adverse tip pneumonie interstițială în perioada tratamentului randomizat cu Casodex 150 mg în studiile EPC (Early Prostate Cancer).

TP/INR crescut: În perioada de supraveghere post-marketing, au fost raportate cazuri de anticoagulante cumarinice în interacțiune cu Casodex (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1,
București 011478- RO,
Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul la om.

Nu există un antidot specific; tratamentul trebuie să fie simptomatic. Este posibil ca dializa să nu fie utilă, deoarece bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se găsește nemodificată în urină. Este indicat tratament de susținere, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, antiandrogeni, codul ATC: L02BB03

Mecanism de acțiune

Casodex este un antiandrogen nesteroidian, lipsit de altă activitate endocrină. El se leagă de receptorii androgenici fără activarea exprimării genice și, astfel, inhibă stimularea androgenică. Această inhibare determină regresia tumorilor de prostată. Clinic, întreruperea administrării bicalutamidei poate duce la apariția sindromului de sevraj antiandrogenic la o parte dintre pacienți.

Casodex 50 mg este un amestec racemic, activitatea sa antiandrogenică datorându-se aproape exclusiv enantiomerului-R.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Casodex este bine absorbit după administrarea orală. Nu au fost evidențiate efecte semnificative clinic ale alimentelor asupra biodisponibilității acestui medicament.

Distribuție

Casodex este legat în proporție mare de proteinele plasmatică (racematul 96%, enantiomerul R > 99%) și metabolizată intensiv (prin oxidare și glucuronizare); metabolizii săi sunt eliminați pe cale renală și biliară în proporții aproximativ egale.

Metabolizare

Enantiomerul-S este eliminat rapid, spre deosebire de enantiomerul-R; acesta din urmă are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână.

În condițiile administrării zilnice a bicalutamidei, enantiomerul-R se acumulează până la un nivel plasmatic de 10 ori mai mare, ca o consecință a timpului său de înjumătățire plasmatică lung.

Concentrațiile plasmatică constante ale enantiomerului R , de aproximativ 9 μg/ml și 22 μg/ml – sunt observate după administrarea dozei de 50 mg respectiv 150 mg bicalutamidă pe zi. La starea de echilibru, enantiomerul R, predominant activ, reprezintă 99% din totalul enantiomerilor circulanți.

Eliminare

Într-un studiu clinic concentrația medie a R-bicalutamidă în sperma bărbaților în tratament cu Casodex 150mg a fost de 4,9 μg/ml. Cantitatea de bicalutamidă transferată unei femei în timpul contactului sexual este mică fiind de aproximativ 0,3 μg/kg. Această cantitate este sub limita necesară pentru a induce modificări embrionare la animalele de laborator.

Populații speciale

Farmacocinetica enantiomerului R nu este influențată de vârstă, insuficiența renală sau insuficiența hepatică ușoară - moderată. Există dovezi că enantiomerul R este mai lent eliminat din plasmă la subiecții cu insuficiența hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bicalutamida este un antiandrogenic puternic, având și un efect inductor funcțional mixt asupra enzimelor oxidante la animale. La animale, modificările la nivelul organelor țintă, inclusiv inducția tumorală, sunt legate de aceste acțiuni. Atrofia tubilor seminiferi este un efect de clasă anticipat al agenților antiandrogeni și a fost observat la toate speciile analizate. Reversibilitatea atrofiei testiculare a fost observată după 4 luni de la finalizarea administrării dozelor într-un studiu cu durata de 6 luni, la șobolani (cu doze de aproximativ 1,5 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doza de 50 mg recomandată la om). Nu a fost observat niciun caz de remisie la 24 de săptămâni de la finalizarea administrării dozelor într-un studiu cu durata de 12 luni, la șobolani (cu doze de aproximativ 2 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doza de 50 mg recomandată la om). După 12 luni de administrări repetate la câini (cu doze de aproximativ 7 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doza de 50 mg recomandată la om), incidența atrofiei testiculare a fost similară la animalele cărora li s-a administrat medicamentul și la animalele de control, după o perioadă de recuperare de 6 luni. Într-un studiu de evaluare a fertilității (cu doze de aproximativ 1,5 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doza de 50 mg recomandată la om), șobolanii

masculi au prezentat creșterea timpului până la realizarea cu succes a unei împerecheri imediat după 11 săptămâni de administrare; reversibilitatea a fost observată după 7 săptămâni de la finalizarea administrării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Povidonă (K 29-K 32)

Amidonglicolat de sodiu

Film:

Hipromeloză

Macrogol 300

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere tip calendar din PVC/Al a câte 14 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISÉ PHARMACEUTICALS

149 Boulevard Bataille de Stalingrad

69100 Villeurbanne, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8524/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.