

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CASODEX 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bikalutamid 50 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmektedir) 61 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yuvarlak, bikonveks, beyaz film kaplı tabletler.

Tabletlerin bir yüzünde 50, diğer yüzünde ise logo basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CASODEX, LHRH analogları veya cerrahi kastrasyon ile kombine olarak ilerlemiş prostat kanserinin tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar da dahil yetişkin erkeklerde günde 1 defa 1 tablet (50 mg) kullanılır. CASODEX ile tedaviye LHRH analog tedavisine başlamadan en az 3 gün önce veya cerrahi kastrasyon ile aynı zamanda başlanmalıdır.

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 ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikim artabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

CASODEX çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez. Yetişkinlerde uygulanan doz kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CASODEX kadınlar ve çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).

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.

CASODEX karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilir. Veriler eliminasyonun, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaşlayabileceği izlenimini vermekte ve bu yavaşlama, CASODEX'in vücutta birikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, CASODEX orta-ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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 ve karaciğer yetmezliği CASODEX ile nadiren görülmüştür ve ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu değişiklikler şiddetliyse, CASODEX tedavisi durdurulmalıdır.

LHRH agonistleri kullanan erkeklerde glukoz toleransında azalma gözlenmiştir. Bu durum diabete veya önceden diabeti olan hastalarda glisemik kontrol kaybına yol açabilir. Bu sebepten CASODEX ile LHRH agonistlerinin birlikte kullanıldığı hastalarda kan glukoz seviyesinin izlenmesi düşünülmelidir.

CASODEX'in 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).

Androjen deprivasyon terapisi, QT aralığını uzatabilir.

QT uzamasına yönelik risk faktörleri bulunan ve QT aralığını uzatabilen eşzamanlı ilaçlar alan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5) doktorlar, CASODEX tedavisini başlatmadan önce Torsade de pointes potansiyeli dahil olmak üzere yarar risk oranını değerlendirmelidir.

Eşzamanlı CASODEX tedavisi alan hastalarda kumarinin antikoagülan etkilerinin güçlendiği bildirilmiştir ve bunun sonucunda Protrombin Zamanında (PT) uzama ve Uluslararası Normalize Oranda (INR) artış ortaya çıkabilir. Bazı vakalar kanama riski ile ilişkilendirilmiştir. PT/INR'nin yakından takip edilmesi önerilir ve antikoagülan dozunun ayarlanması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CASODEX ile LHRH analogları arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

In vitro çalışmalar R-bikalutamidin CYP 3A4 inhibitörü olduğunu, CYP 2C9, 2C19 ve 2D6 üzerinde ise daha az inhibitör etkiye sahip 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. Bu nedenle, terfenadin, astemizol ve sisaprid'in CASODEX ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) ve CASODEX siklosporin ve kalsiyum kanal blokörleri 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 durumunun yakından izlenmesi önerilir.

Simetidin veya ketokonazol gibi ilaç oksidasyonunu inhibe edebilen ilaçlarla birlikte CASODEX'in kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır. Böyle bir tedavi teorik olarak, CASODEX'in 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. CASODEX ile birlikte uygulandığında varfarin ve diğer kumarin antikoagülanların etkisinin arttığına ilişkin bildirimler yapılmıştır. Bu nedenle CASODEX eşzamanlı olarak kumarin antikoagülanlar alan hastalara uygulandığında PT/INR yakından takip edilmeli ve antikoagülan dozunun ayarlanması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabileceğinden, CASODEX'in QT aralığını uzattığı bilinen veya sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik ilaçlar, metadon, moksifloksasin ve antipsikotikler gibi Torsade de pointes'i indüklediği bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerle yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: X

Genel tavsiye: Uygulanabilir değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

Bikalutamid kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Bikalutamid kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında erkek fertilitesinde geri çevrilebilir bozulma gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Erkeklerde bir subfertilite veya infertilite periyodu söz konusu olacağı varsayılmalıdır.

Anti-androjen tedavisi spermatozoada morfolojik değişikliklere neden olabilir. Bikatulamidin sperm morfolojisi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiş ve CASODEX alan hastalarda bu gibi bir değişiklik bildirilmemiş olmakla birlikte, hastalar ve/veya partnerleri CASODEX tedavisi sırasında ve sonrasında 130 gün süresince yeterli doğum kontrol önlemi uygulamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CASODEX araç ve makine kullanım becerisini etkilemesi pek olası değildir. Ancak zaman zaman uyku hali yapabileceği unutulmamalıdır. Bu şekilde etkilenen hastalar dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Çok yaygın: Kansızlık

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Cinsel isteğin azalması, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Uyku hali

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Miyokard enfarktüsü (ölüm durumları bildirilmiştir)⁴, kalp yetmezliği⁴

Bilinmeyen: QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı⁵ (ölüm durumları bildirilmiştir)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, bulantı

Yaygın: Hazımsızlık, midede gaz toplanması

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, transaminaz seviyelerinin artışı¹

Seyrek: Karaciğer yetmezliği² (ölüm durumları bildirilmiştir)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Saç dökülmesi, kıllanma/saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu, deri döküntüsü, kaşıntı

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet³

Yaygın: Ereksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, ödem

Yaygın: Göğüs ağrısı

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

¹ Şiddetli hepatik değişiklikler nadiren gözlenmiştir. Bu değişiklikler genellikle geçicidir ve devam eden tedavide veya tedavinin kesilmesini takiben düzeler.

² Pazarlama sonrası verilerin incelenmesinden sonra istenmeyen ilaç reaksiyonu olarak listelenmiştir. Sıklık, 150 mg EPC çalışmalarında açık etiketli CASODEX kolunda tedavi gören hastalarda bildirilen istenmeyen karaciğer yetmezliği olaylarının insidansından belirlenmiştir.

³ Kastrasyon ile birlikte kullanımda azalabilir.

⁴ Prostat kanseri tedavisinde kullanılan anti-androjenler ve LHRH agonistlerini içeren farmako-epidemioloji çalışmasında gözlenmiştir. Riskin CASODEX 50 mg, LHRH agonistleri ile birlikte kullanıldığında arttığı görülmüştür ancak CASODEX 150 mg, prostat kanserinin tedavisinde tek başına kullanıldığında riskte artış gözlenmemiştir.

⁵ Pazarlama sonrası verilerin incelenmesinden sonra istenmeyen ilaç reaksiyonu olarak listelenmiştir. Sıklık, 150 mg EPC çalışmalarının randomize tedavi döneminde bildirilen istenmeyen interstisyel pnömoni olaylarının insidansından belirlenmiştir.

PT/INR artışı: Pazarlama sonrası izlemde CASODEX ile etkileşime giren kumarin antikoagülanlara ilişkin bildirimler yapılmıştır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımına dair hiçbir deneyim yoktur. Spesifik antidotu yoktur. Tedavi semptomatik olmalıdır. CASODEX, idrarda değişmemiş halde bulunmadığından ve yüksek miktarda proteine bağlandığından diyaliz tedavisi uygun olmayabilir. Genel destek tedavisi ile hastanın yaşamsal verileri izlenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-androjenler
ATC kodu: L02BB03

Etki mekanizması

CASODEX, 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 rasemiktir ve antiandrojen aktivitesinin büyük bir kısmı (R)-enantiomere aittir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

CASODEX, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (rasematın %96'sı, (R)-enantiomerinin %99'undan fazlası) ve büyük ölçüde metabolize edilir (oksidasyon ve glukuronidasyon). Metabolitleri böbrekler ve safra yoluyla yaklaşık olarak birbirine eşit oranlarda olmak üzere vücuttan uzaklaştırılır.

Biyotransformasyon:

(S)-enantiomeri (R)-enantiomerine kıyasla hızlı bir şekilde atılmakta olup, (R)-enantiomerinin plazma eliminasyonu yarı ömrü yaklaşık 1 haftadır.

Günlük CASODEX uygulamasında, (R)-enantiomeri uzun yarı ömrü nedeniyle plazmada yaklaşık 10 kat daha fazla birikmektedir.

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.

Eliminasyon:

Klinik çalışmaların birinde, CASODEX 150 mg 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Böbrek yetmezliği:

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiđi hastanın böbrek bozukluđundan 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 anti-androjen ve karışık fonksiyonlu oksidaz enzimi indükleyicidir. Hayvanlarda tümör indüksiyonu dahil olmak üzere hedef organ değişiklikleri bu aktivitelerle ilgilidir. Testislerdeki seminiferöz tübüllerin atrofisi anti-androjenler ile beklenen bir sınıf etkisidir ve incelenen tüm türlerde gözlenmiştir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 6 aylık bir çalışmada testis atrofisinin doz uygulamasının tamamlanmasından 4 ay sonra düzeldiği görülmüştür (50 mg'lik önerilen dozda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 1,5 katına karşılık gelen dozlarda). Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 12 aylık bir çalışmada doz uygulamasının tamamlanmasından 24 hafta sonra herhangi bir düzelme olmadığı görülmüştür (50 mg'lik önerilen insan dozunda insanlardaki konsantrasyonun yaklaşık 2 katına karşılık gelen dozlarda). Köpeklerde 12 aylık tekrarlı doz uygulamasını takiben (50 mg'lik önerilen insan dozunda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 7 katına karşılık gelen dozlarda) testis atrofisi insidansının 6 aylık iyileşme periyodunun ardından doz uygulanan köpeklerde ve uygulanmayan kontrol köpeklerinde aynı olduğu görülmüştür. Bir fertilitte çalışmasında (50 mg'lik önerilen insan dozunda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 1,5 katına karşılık gelen dozlarda) 11 haftalık doz uygulamasından hemen sonra erkek sıçanların başarılı çiftleşme süresinde bir uzama olduğu gözlenmiştir; doz uygulanmayan 7 haftalık bir sürenin ardından bu durumun geriye çevrildiği görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmektedir)

Sodyum nişasta glikolat

Povidon

Magnezyum stearat

Metil hidroksi propil selüloz

Polietilen glikol 300

Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler PVC /Aluminyum folyo blister ambalajdadır.

6.6. 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

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:5
34394 Levent/Şişli, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/542

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

25.12.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

25.12.2021