

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CASODEX, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks tablett sisaldab 50 mg bicalutamiidi.

INN. *Bicalutamidum*

Abiained vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett.  
Valget värvi tablett.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

Kaugelearenenud eesnäärmevähk ravi kombinatsioonis LHRH (gonadoreliin) analoogiga või kirurgilise kastratsiooniga.

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Täiskasvanud mehed, ka vanemaealised: üks 50 mg tablett suukaudselt üks kord ööpäevas.

Ravi CASODEXiga tuleks alustada samaaegselt LHRH analoogiga või kirurgilise kastratsiooniga.

Lapsed: CASODEX on lastele vastunäidustatud.

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus: kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Keskmise või raske maksakahjustusega patsientidel võib ravim organismis kuhjuda (vt lõik 4.4).

#### **4.3 Vastunäidustused**

Bicalutamiid on naistel ja lastel vastunäidustatud (vt 4.6).

Bicalutamiidi ei tohi kasutada haigetel, kellel esineb ülitundlikkus bicalutamiidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Terfenadiini, astemisooli või tsisapriidi samaaegne manustamine bicalutamiidiga on vastunäidustatud (vt 4.5).

#### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bikalutamiid metaboliseerub olulisel määral maksas. Olemasolevate andmete kohaselt võib raske maksakahjustuste korral bikalutamiidi eritumine olla aeglasem ning see võib viia ravimi kuhjumiseni organismis. Seetõttu peaks bikalutamiidi kasutama ettevaatlikult keskmise kuni raske maksapuudulikkusega patsientidel.

Maksakahjustuse tekke võimaluse tõttu peaks regulaarselt kontrollima maksatalitluse näitajaid. Enamikel juhtudel kujuneb maksakahjustus välja 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist bikalutamiidiga.

Raske maksakahjustuse ja maksapuudulikkuse teket on bikalutamiidi kasutamisel täheldatud harva, sellega seoses on teatatud surmlõppega juhtudest (vt 4.8). Raske maksakahjustuse kujunemisel tuleb ravimi manustamine katkestada.

LHRH agonisti preparaatidega ravi saavatel meestel on täheldatud glükoosi tolerantsuse langust. See võib ilmnedagi diabeedina või glükeemilise kontrolli kadumisena eelnevalt teadaoleva diabeediga haigetel. Seetõttu tuleb patsientidel jälgida veresuhkru taset bikalutamiidi ja LHRH agonistide koosmanustamisel.

Bikalutamiid inhibeerib tsütokroom P450 (CYP 3A4), mistõttu tohib seda vaid suure ettevaatusega manustada üheaegselt ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP 3A4 vahendusel (vt 4.3 ja 4.5).

Laktoosi suhtes tundlikud patsiendid peaksid teadma, et CASODEX 50 mg tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi CASODEX 50 mg tablette kasutada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Puuduvad tõendid CASODEXi ja LHRH analoogide farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete kohta.

*In vitro* uuringutes on selgunud, et R-bikalutamiid on CYP3A4 inhibiitor. CYP 2C9, 2C19 ja 2D6 suhtes avaldab ta nõrgemat inhibeerivat toimet.

Kuigi kliinilised uuringud, kus kasutati tsütokroom P450 (CYP) aktiivsuse markerina antipüriini, ei viidanud võimalikele koostoimetele bikalutamiidiga, tõusis keskmine midasolaami sisaldus plasmas (AUC) kuni 80% pärast 28-päevast samaaegset manustamist bikalutamiidiga. Kitsa terapeutilise laiuselise ravimite korral võib selline tõus olla oluline. Seetõttu on terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidi kasutamine samaaegselt bikalutamiidiga vastunäidustatud. Ettevaatusega tuleb bikalutamiidi manustada samaaegselt tsüklosporiini ja kaltsiumikanalite blokaatoritega. Vajalikuks võib osutada nende ravimite annuste vähendamise, eriti juhul, kui täheldatakse ravimi toime tugevnemist või kõrvaltoimete teket. Tsüklosporiini kasutamisel soovitatakse selle plasmakontsentratsiooni ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist pärast bikalutamiidiga ravi alustamist või katkestamist.

Bikalutamiidi tuleks ettevaatlikult kasutada koos ravimite oksüdatsiooni pärssivate ravimitega, nagu tsimetidiin ja ketokonasool. Teoreetiliselt võib see kaasa tuua bikalutamiidi plasmakontsentratsiooni tõusu, millega omakorda võib kaasneda kõrvaltoimete esinemissageduse tõus.

*In vitro* uuringud on näidanud, et bikalutamiid võib tõrjuda kumariini tüüpi antikoagulandi varfariini selle sidumiskohtadelt plasmavalkudel. Seetõttu soovitatakse kumariini tüüpi antikoagulantide kasutamisel patsientidel jälgida bikalutamiidi ravi alustades hoolikalt protrombiini aega.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Bikalutamiid on naistele vastunäidustatud ning seda ei tohi manustada raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bikalutamiid ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski võib aeg-ajalt ilmuda unisust. Patsiendid, kellel on ilmnunud unisust, peavad autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olema ettevaatlikud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus toodud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ); väga harv ( $\leq 10000$ ), teadmata (olemasolevate andmete põhjal sageduse määramine võimatu).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid, angioödem ja urtikaaria
<i>Kardiaalsed häired</i>	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus <sup>d</sup>
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Söögiisu langus
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Sage	Libiido langus, depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Pearinglus
	Sage	Unisus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Väga sage	Kuumahood
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus. On teatatud surmlõppega juhtudest
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, iiveldus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatotoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia <sup>a</sup>
	Harv	Maksapuudulikkus <sup>b</sup> . On teatatud surmlõppega juhtudest
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, hirsutism/kehakarvade uuesti kasv, naha kuivus, sügelus, lööve
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga sage	Hematuuria
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Väga sage	Günekomastia, rinnanäärmete valulikkus <sup>c</sup>
	Sage	Erektsiooni häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	Asteenia, valu rinnus, turse
<i>Uuringud</i>	Sage	Kehakaalutõus

a Maksatalitluse häired on harva tõsised, möödudes, paranedes või lahenedes ravi jätkamisel või katkestamisel.

b Bikalutamiidi kasutanud patsientidel on maksapuudulikkus tekkinud väga harva ja selle põhjuslik seos ravimiga ei ole kinnitust leidnud. Kaaluma peaks regulaarset maksatalitluse näitajate kontrollimist (vt lõik 4.4).

c Võib olla vähenenud kaasuva kastratsiooni korral.

d Ilmnunud eesnäärmevähi raviks kasutatud LHRH agonistide ja antiandrogeenide farmakoepidemioloogilises uuringus. Risk võib olla tõusnud 50 mg CASODEXi kasutamisel koos antiandrogeenidega, riski tõusu ei täheldatud 150 mg CASODEXi kasutamisel monoravina eesnäärmevähi raviks.

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest inimesel ei ole teatatud. Ravimil puudub spetsiifiline antidoot; üleannustamise korral peab ravi olema sümptomaatiline. Dialüüs ei pruugi aidata, kuna bikalutamiid on tugevalt seondunud verevalkudega ning uriinis seda muutumatuna ei leidu. Näidustatud on üldine toetav ravi, sh pidev patsiendi jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: antiandrogeen, ATC-kood: L02BB03

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel puudub muu endokriinne toime. Ta seondub androgeeni retseptoritega ilma geen-ekspressiooni esile kutsumata ning seega androgeenset toimet pärssides, mis omakorda põhjustab eesnäärme kasvaja regressiooni. Kliiniliselt võib CASODEXiga läbiviidud ravi katkestamine põhjustada mõnedel patsientidel "antiandrogeense ravi ärajätku sündroomi".

Bikalutamiid on ratsemaat, mille antiandrogeenne toime tuleneb peaaegu eranditult R-enantiomeerist.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Bikalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Seniste teadmiste kohaselt ei mõjuta samaaegne toidu manustamine oluliselt ravimi biosaadavust.

Erinevalt (R)-enantiomeerist, mille poolväärtusaeg plasmas on umbes 1 nädal, eritatakse (S)-enantiomeer organismist kiiresti.

Igapäevase CASODEXi kasutamise korral kuhjub (R)-enantiomeer oma pika poolväärtusaja tõttu umbes 10-kordselt.

CASODEXi 50 mg annuse igapäevasel manustamisel on (R)-enantiomeeri püsiv plasmakontsentratsioon umbes 9 mcg/ml. Püsikontsentratsioon koosneb 99% ulatuses (R)-enantiomeerist.

(R)-enantiomeeri farmakokineetikat ei mõjuta vanus, neerukahjustus ega kerge kuni mõõdukas maksakahjustus. Mõningate andmete kohaselt eritatakse plasmast (R)-enantiomeeri raske maksakahjustuse korral aeglasemalt.

Bikalutamiid seondub plasmavalkudega (ratsemaat 96%, R-bikalutamiid >99,6%) ja metaboliseerub (peamiselt oksüdatsioon ja glükuronisatsioon) olulisel määral. Metaboliidid erituvad enam-vähem võrdsetes kogustes neerude ja sapi kaudu.

Kliinilises uuringus leiti, et R-bikalutamiidi keskmine kontsentratsioon CASODEX 150 mg saavate meeste seemnevedelikus oli 4,9 mcg/ml. Bikalutamiidi kogus, mis suguühete ajal naispartnerile potentsiaalselt üle kantakse, on väike ning võrdub ligikaudu 0,3 mcg/kg. See kogus on väiksem loomkatsetes kindlakstehtud soovimatuid toimeid tekitavast kogusest.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Bikalutamiid on tugevatoimeline antiandrogeen ja erinevate funktsioonidega oksüdaasi induktor loomadel. Selle toimega on seotud sihtorganite muutused, sh kasvaja tekitamine loomadel. Vastava ensüümi indutseerimist ei ole inimestel täheldatud ja kirjeldatud kõrvaltoimeid ei peeta eesnäärmevähiga haigete ravis kliiniliselt oluliseks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat, povidoon, magneesiumstearaat, metüülhüdrosüpropüülselluloos, polüetüleenglükool, titaandioksiid.

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole teada.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/alumiiniumfoolium blister.  
Pakendis 28 tabletti.

## **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca UK Limited  
15 Stanhope Gate  
London W1K 1LN  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

162497

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

08.02.2002/12.02.2007

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2010