

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CASODEX 150, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg bicalutamiidi.

INN. *Bicalutamidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kirjeldus: Valget värvi tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

CASODEX 150 mg on näidustatud ainsa ravina või toetava ravina lisaks radikaalsele prostatektoomiale või kiiritusravile ekstrakapsulaarse metastaseerumata eesnäärmevähiga patsientidel, kellel on kõrge risk haiguse progresseerumiseks.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud mehed, ka vanemaealised: üks 150 mg tablett suukaudselt üks kord ööpäevas.

CASODEX 150 tuleb järjepidevalt kasutada vähemalt 2 aastat või kuni haiguse süvenemiseni.

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik.

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

#### 4.3 Vastunäidustused

Bikalutamiid on naistel ja lastel vastunäidustatud (vt 4.6).

Bikalutamiidi ei tohi anda haigetele, 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 bicalutamiidi 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 (vt 4.8). Raske maksakahjustuse kujunemisel tuleb ravimi manustamine katkestada.

Patsientidel, kellel täheldatakse objektiivselt haiguse süvenemist, millega kaasneb PSA taseme tõus, tuleb kaaluda CASODEXiga läbiviidava ravi lõpetamist.

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 iga CASODEX 150 tablett sisaldab 183 mg laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi ravimit CASODEX 150 kasutada.

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

*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, tõsis keskmine midasolaami sisaldus plasmas (AUC) kuni 80% pärast 28-päevast samaaegset manustamist bikalutamiidiga. Kitsa terapeutilise laiusega 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 antikoagulante kasutataval patsientidel jälgida CASODEX 150-ga 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 ilmneda unisust. Patsiendid, kellel on ilmnenu 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>	Sage	Aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid, angioödeem ja urtikaaria
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Söögiisu langus
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Sage	Libiido langus, depressioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Pearinglus, unisus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage	Kuumahood
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, iiveldus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatotoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia <sup>a</sup>
	Harv	Maksapuudulikkus <sup>b</sup>
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Väga sage	Lööve
	Sage	Alopeetsia, hirsutism/kehakarvade uuesti kasv, naha kuivus, sügelus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	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
	Sage	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 Suurem osa patsiente, kes kasutavad 150 mg bikalutamiidi ainsa ravina, kogevad günekomastiat ja/või rindade valulikkust. Uuringutes hinnati neid nähte rasketeks 5%-l juhtudest. Günekomastia ei pruugi pärast ravi lõppemist iseeneslikult taanduda, eriti kui on olnud tegemist pikaajalise raviga.

## 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. Kliiniliselt võib CASODEXiga läbiviidud ravi katkestamine põhjustada mõnedel patsientidel “antiandrogeense ravi ärajätu sündroomi”.

CASODEX 150 (bikalutamiid) ravi analüüsiti kombineeritult piirdunud (T1-T2, N0 või NX, M0) või ekstrakapsulaarselt levinud (T3-T4, kõik N, M0; T1-T2, N+, M0) metastaseerumata eesnäärmevähiga 8113 patsiendil läbiviidud kolme platseebo-kontrollitud, topeltpimedas uuringu tulemuste põhjal. Nendes uuringutes kasutati CASODEX-i ainsa hormoonravina või radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi toetusravina. Keskmiselt 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne süvenemine CASODEX-i ja platseebo rühmas vastavalt 27,4% ja 30,7%. Objektiivse haiguse süvenemise ohu vähenemist täheldati enamikes patsientide rühmades, kuid enim ilmnes see haiguse süvenemise kõrgeima ohuga patsientidel. Seetõttu võivad arstid haiguse süvenemise madala ohuga patsientide puhul pidada optimaalseks ravistrateegiaks hormoonravi alguse edasilükkamist kuni haiguse süvenemise nähtude ilmnemiseni.

Üldises elulemuses ei täheldatud erinevust 7,4-aastase (mediaan) jälgimisperioodi jooksul 22,9%-lise suremuse korral (riski suhe = 0,99; 95% [CI 0,91 kuni 1,09]). Vaatamata sellele ilmnesisid mõningad kalduvused alarühmiti läbiviidud süvaanalüüsis.

Progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähiga korral on kokkuvõtlikult esitatud järgmistes tabelites:

Tabel 1. Progressioonivaba elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähiga korral CASODEX 150 mg ravi saanud patsientide alarühmitis

<b>Analüüsi grupp</b>	<b>Suremus (%) CASODEX 150 patsientide hulgas</b>	<b>Suremus (%) platseebo patsientide hulgas</b>	<b>Riski suhe (95% CI)</b>
Jälgimine	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
Kiiritusravi	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
Radikaalne prostatektoomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

Tabel 2. Üldine elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähiga korral CASODEX 150 mg ravi saanud patsientide alarühmitis

<b>Analüüsi grupp</b>	<b>Suremus (%) CASODEX 150 patsientide hulgas</b>	<b>Suremus (%) platseebo patsientide hulgas</b>	<b>Riski suhe (95% CI)</b>
Jälgimine	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 – 1,01)
Kiiritusravi	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 – 0,95)
Radikaalne prostatektoomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 – 1,39)

Lokaliseerunud haigusega patsientidel ei ilmnenud CASODEX 150 ravi saamisel olulist erinevust progressioonivaba elulemuse osas. Nendel patsientidel ilmnes trend elulemuse vähenemisele võrreldes platseeborühma patsientidega (riski suhe = 1,16; 95% CI 0,99 kuni 1,37). Kirjeldatud riski/kasu suhte tuginedes ei peeta CASODEX 150 ravi selles patsientide rühmas soovitavaks.

CASODEX 150 efektiivsust ekstrakapsulaarselt levinud metastaseerumata eesnäärmevähiga kohese kastratsiooninäidustusega haigete ravis tõestas ka kahe uuringu kombineeritud analüüs. Nendes uuringutes osales 480 eelnevalt ravimata metastaseerumata (M0) eesnäärmevähiga patsienti. Uuringutes oli üldine suremus 56% ja mediaanselt 6,3-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud CASODEX-i ja kastratsioonravi saanud patsientide rühmas statistiliselt olulist erinevust elulemuse osas (riski suhe = 1,05 [CI 0,81 kuni 1,36]). Siiski ei saa nimetatud ravimeetodeid pidada statistiliselt võrdväärseks.

Kokku 805 ravimata metastaseerunud haigusega (M1) patsiendil läbiviidud kahe uuringu kombineeritud analüüs näitas, et üldise 43%-lise suremuse juures osutus elulemuse põhjal otsustades CASODEX vähem efektiivsemaks kui kastratsioon (riskisuhe =1,30 [CI 1,04 kuni 1,65]). Mediaanselt kaheaastase elulemuse juures oli surma saabumise ajas numbriline erinevus 42 päeva (6 nädalat).

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 CASODEX 150 kasutamise korral kuhjub (R)-enantiomeer oma pika poolväärtusaja tõttu umbes 10-kordselt. CASODEX 150 igapäevasel manustamisel on (R)-enantiomeeri püsiv plasmakontsentratsioon umbes 22 mcg/ml. Püsiva plasmakontsentratsiooni juures moodustab predominantset aktiivne (R)-enantiomeer 99% kõigist ringlevatest enantiomeeridest. (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)-enantiomeer >99%) 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, k.a kasvaja tekitamine loomadel (Leydigi rakkudes, kilpnäärmes, maksas). Vastava ensüümi indutseerimist ei ole inimestel täheldatud ja kirjeldatud kõrvaltoimeid ei peeta eesnäärmevähiga haigete ravis kliiniliselt oluliseks. Seemnejuhade atroofia on eeldatav antiandrogeenide klassile iseloomulik toime, mida on täheldatud kõikidel uuritud loomaliikidel. Toksilisuse uuringutes rottidel taandus testikulaarne atroofia täielikult 24 nädalaga pärast 12-kuulist pikaajalist kasutamist, kuigi reproduktsiooni uuringutes ilmnis funktsionaalne taastumine 7 nädalat pärast 11-nädalast annustamisperioodi. Inimese puhul eeldatakse sub- või infertiilsuse perioodi esinemist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, povidoon, karboksümetüülamiidoon-naatrium. Kate: hüpromelloos, makrogool 300, titaandioksiid.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 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**

348001

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

8. juuni 2001/16.06.2006

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2010