

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Casodex, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg bicalutamiidi.

INN. *Bicalutamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 183 mg laktoosmonohüdraati.

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 monoterapiana või adjuvantravina lisaks radikaalsele prostatektoomiale või kiiritusravile ekstrakapsulaarse metastaseerumata eesnäärmevähiga patsientidel, kellel on kõrge risk haiguse progresseerumiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Casodexi tuleb järjepidevalt kasutada vähemalt 2 aastat või kuni haiguse süvenemiseni.

Lapsed

Casodex on lastele vastunäidustatud.

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

Bicalutamiid on naistele ja lastele vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

Bikalutamiidi ei tohi anda haigetele, kellel esineb ülitundlikkus bikalutamiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

4.4 Erihoiatused 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.

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 mg tablett sisaldab 183 mg laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Casodex 150 mg tablette kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT-intervalli.

Patsientidel, kellel QT-intervalli pikenedamine on anamneesis või esinevad selle riskitegurid ning patsientidel, kes samaaegselt tarvitavad QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.5), peab arst enne ravi alustamist Casodexiga hindama kasu-riski suhet, sh *Torsade de pointes* tüüpi arütmia tekkimise võimalust.

Antiandrogeenne ravi võib põhjustada morfoloogilisi muutusi seemnerakkudes. Kuigi bikalutamiidi mõju seemnerakkude morfoloogiale pole hinnatud ning taolistest muutustest pole Casodexi saanud patsientide puhul teatatud, peaksid patsiendid ja/või nende partnerid kasutama Casodex-ravi ajal ja 130 päeva pärast ravi lõppemist rasestumisvastaseid vahendeid.

Kumariini antikoaguleeriva toime potentseerumisest on teatatud samaaegselt Casodexi saavate patsientide puhul, see võib viia protrombiiniaja (PT) tõusu ja *International Normalised Ratio* (INR) suurenemiseni. Mõnesid juhtumeid on seostatud veritsuse ohuga. Soovitatav on PT/INR-i hoolikas jälgimine ja kaaluda tuleks antikoagulandi annuse kohandamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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, tõusis 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 vähendamine, 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 kaasnedä kõrvaltoimete esinemissageduse tõus.

In vitro uuringud on näidanud, et bikalutamiid võib tõrjuda kumariini tüüpi antikoagulandi varfariini selle sidumiskohtadelt plasmavalkudel. On teatatud varfariini ja teiste kumariini tüüpi antikoagulantide toime tugevnemisest, kui neid manustatakse samaaegselt koos Casodexiga. Seetõttu soovitatakse kumariini tüüpi antikoagulante saavatele patsientidele Casodexi manustades jälgida hoolikalt PT/INR-i ning kaaluda antikoagulantide annuse kohandamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kuna androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb hoolikalt kaaluda Casodexi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või kutsuvad esile *Torsade de pointes* tüüpi arütmiaid, näiteks IA klassi (nagu kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nagu amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jt (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

Casodex on imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilsus

Loomkatsetes on täheldatud fertiilsuse pöörduvat kahjustust isasloomadel (vt lõik 5.3). Inimestel võib eeldada subfertiilsuse või infertiilsuse perioodi esinemist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bikalutamiid ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski võib aeg-ajalt ilmuda unisust. Patsiendid, kellel on ilmnunud unisust, peavad autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel 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 ($\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$); väga harv ($\leq 10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

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
	Teadmata	QT-intervalli pikenemine
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^e (teatatud on surmlõppega juhtudest)
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, iiveldus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatotoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia ^c
	Harv	Maksapuudulikkus ^f (teatatud on surmlõppega juhtudest)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Väga sage	Lööve
	Sage	Alopeetsia, hirsutism/ kehakarvade uuesti kasv, naha kuivus ^d , sügelus
	Harv	Valgustundlikkus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Sage	Hematuuria
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Väga sage	Günekomastia, rinnanäärmete valulikkus ^a
	Sage	Erektsiooni häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	Asteenia
	Sage	Valu rinnus, turse
<i>Uuringud</i>	Sage	Kehakaalutõus

- a Suurem osa patsiente, kes kasutavad Casodex, 150 mg 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.
- c Maksatalitluse häired on harva tõsised, möödudes, paranedes või lahenedes ravi jätkamisel või katkestamisel.
- d EPC-uuringutes kasutatud kõrvaltoimete kodeerimise tõttu kodeeriti 'naha kuivus' kui COSTART termin 'lööve'. Seetõttu ei saa määrata kõrvaltoime sagedust Casodexi 150 mg annuse kasutamisel, kuid eeldatakse sama sagedust, kui 50 mg annuse kasutamisel.
- e Registreeritud kõrvaltoimena turuletulekujärgsete andmete läbivaatamise järel. Sagedus on määratud interstitsiaalse kopsuhaiguse teatatud kõrvaltoimete sageduse põhjal 150 mg annusega randomiseeritud ravi ajal EPC-uuringutes.
- f Registreeritud kõrvaltoimena turuletulekujärgsete andmete läbivaatamise järel. Sagedus on määratud maksapuudulikkuse teatatud kõrvaltoimete sageduse põhjal 150 mg annusega randomiseeritud ravi ajal EPC-uuringutes.

PT pikenemine/INR-i tõus: turuletulekujärgsetes jälgimisuuringutes on teatatud kumariini tüüpi antikoagulantide koostoimest Casodexiga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

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

Versioon 17

Ravimiametis kinnitatud 2020-06

Farmakoterapeutiline rühm: 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 ärajäta sündroomi”.

Casodexi (bikalutamiid) ravi analüüsi kombioneeritult 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, topeltpimeda uuringu tulemuste põhjal. Nendes uuringutes kasutati Casodexi ainsa hormoonravina või radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi toetusravina. Keskmiselt 9,7-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne süvenemine Casodexi ja platseebo rühmas vastavalt 36,6% ja 38,17%.

Objektiivse haiguse süvenemise ohu vähenemist täheldati enamikes patsientide rühmades, kuid enim ilmnis 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 9,7-aastase (mediaan) jälgimisperioodi jooksul 31,4%-lise suremuse korral (riski suhe = 1,01; 95% CI 0,94 kuni 1,09). Vaatamata sellele ilmnisid mõningad kalduvused alarühmiti läbiviidud süvaanalüüsis.

Andmed progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse kohta ajas ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähil korral on Kaplan-Meieri meetodil hinnates kokkuvõtlikult esitatud järgmistes tabelites:

Tabel 1. Progressioonivaba elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähil korral 150 mg Casodexiga ravi saanud patsientide alarühmas

Analüüsi rühm	Patsiendi-rühm	Suremus (%)	Suremus (%)	Suremus (%)	Suremus (%)
		3. raviaastal	5. raviaastal	7. raviaastal	10. raviaastal
Jälgimine (n=657)	Casodex, 150mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	platseebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Kiiritusravi (n=305)	Casodex, 150mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	platseebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikaalne prostatektoomia (n=1719)	Casodex, 150mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	platseebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabel 2. Üldine elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähil korral 150 mg Casodexiga ravi saanud patsientide alarühmas

Analüüsi rühm	Patsiendi-rühm	Suremus (%)	Suremus (%)	Suremus (%)	Suremus (%)
		3. raviaastal	5. raviaastal	7. raviaastal	10. raviaastal
Jälgimine (n=657)	Casodex, 150mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	platseebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Kiiritusravi (n=305)	Casodex, 150mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	platseebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radikaalne prostatektoomia (n=1719)	Casodex, 150mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	platseebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Versioon 17

Ravimiametis kinnitatud 2020-06

Lokaliseerunud haigusega patsientidel ei ilmnenud Casodexi ravi saamisel olulist erinevust progressioonivaba elulemuse osas. Nendel patsientidel, keda oleks alternatiivselt jäetud jälgimisele, ilmnes trend elulemuse vähenemisele võrreldes platseeborühma patsientidega (riski suhe =1,15; 95% CI 1,00 kuni 1,32). Kirjeldatud riski/kasu suhtele tuginedes ei peeta Casodexi ravi lokaliseerunud haigusega patsientide rühmas soovitavaks.

Casodexi 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 järgimisperioodi jooksul ei tekkinud Casodexi 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 Casodexi kasutamise korral kuhjub (R)-enantiomeer oma pika poolväärtusaja tõttu umbes 10-kordselt. Casodexi 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 Casodexi 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. Vastava ensüümi indutseerimist ei ole inimestel täheldatud. Seemnejuhade atroofia on eeldatav antiandrogeenide klassile iseloomulik toime, mida on täheldatud kõikidel uuritud loomaliikidel. 6 kuud kestnud uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 50 mg või 150 mg raviannusest vastavalt ligi 1,5- või 0,6-kordses annuses) taandus testikulaarne atroofia 4 kuud pärast annustamise lõpetamist. 12 kuud kestnud uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 50 mg või 150 mg raviannusest vastavalt ligi 2- või 0,9-kordses annuses) ei täheldatud taandumist 24 nädalat pärast annustamise lõpetamist. 12-kuulise korduvannustamise järel koertel (inimestel soovituslikust 50 mg või 150 mg raviannusest vastavalt ligi 7- või 3-kordsetes annuses) oli testikulaarse atroofia esinemissagedus pärast 6-kuulist taastumisperioodi ravimit saanud ja kontrollrühma koertel samasugune. Fertiilsuse uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 50 mg või 150 mg raviannusest vastavalt ligi 1,5- või 0,6-kordses annuses)

suurenes pärast 11-nädalast annustamist koheselt tulemusliku paaritumise aeg isasloomadel, selle taandumist täheldati 7 nädalat pärast annustamise lõpetamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

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 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

348001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. juuni 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. juuni 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2020