

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*

Abiaine: 61 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümmargune kaksikkumer tablett, läbimõõduga 6,5 mm, mille ühele küljele on pressitud „Cdx 50“ ja teisele küljele „→“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud eesnäärmekartsinoomi 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 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 ravi 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.

Androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT-intervalli.

Patsientidel, kellel QT-intervalli pikenemine 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.

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, tõsis keskmise midasolaami sisaldus plasmas (AUC) kuni 80% pärast 28-päevast samaaegset manustamist bikalutamiidiga. Kitsa terapeutilise laiuselga 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 kaasnedagi 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 bikalutamiidi ravi alustades hoolikalt protrombiini aega.

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

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 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 ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10000$), 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, angioödeem ja urtikaaria
<i>Kardiaalsed häired</i>	Sage	Müokardiinfarkt (teatatud on surmlõppega juhtudest) ^g Südamepuudulikkus ^g
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Söögiisu langus
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Sage	Libiido langus, depressioon
<i>Närvsüsteemi häired</i>	Väga sage	Pearinglus
	Sage	Unisus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Väga 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>	Väga sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus
	Sage	Düspepsia, kõhupuhitus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatotoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia ^c
	Harv	Maksapuudulikkus ^f , (teatatud on surmlõppega juhtudest)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, hirsutism/kehakarvade uuesti kasv, naha kuivus, sügelus, lööve
	Harv	Valgustundlikkus

<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga sage	Hematuuria
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Väga sage	Günekomastia, rinnanäärmete valulikkus ^b
	Sage	Ereksiooni häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	Asteenia, turse
	Sage	Valu rinnus
<i>Uuringud</i>	Sage	Kehakaalutõus

b Võib olla vähenenud kaasuva kastratsiooni korral.

c 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).

e Registreeritud kõrvaltoimena turuletulekujärgsete andmete läbivaatamise järel. Sagedus on määratud interstiitsiaalse 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.

g Ilmnenud eesnäärmevähi raviks kasutatud LHRH agonistide ja antiandrogeenide farmakoepidemioloogilises uuringus. Risk võis olla tõusnud 50 mg Casodexi kasutamisel koos antiandrogeenidega, riski tõusu ei täheldatud 150 mg Casodexi kasutamisel monoravina eesnäärmevähi raviks.

Bikalutamiidi ja LHRH analoogide ravi ajal kliinilistes uuringutes on teatatud südamepuudulikkusest (kui potentsiaalsest kõrvaltoimetest uurija hinnangul, sagedusega <1%). Puuduvad tõendid seosest uuritud ravimiga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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

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 ärajätu sündroomi".

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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.

Eritumine

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

(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
Hüpromelloos
Makrogool 300
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

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 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Limited
2 Kingdom Street,
London, W2 6BD
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

162497

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.02.2002/31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015