

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Casodex® 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg bikalutamidia (INN).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti Ø 6,5 mm, merkintä CDX50 / Casodex logo.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito yhdessä luteinisoivan hormonin vapauttajahormoni (LHRH) - analogihoidon tai kirurgisen kastration kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset miehet, myös iäkkäät*

Yksi tabletti kerran päivässä. Casodex-hoito tulee aloittaa samanaikaisesti LHRH-analogihoidon tai kirurgisen kastration kanssa.

*Lapset*

Casodex on vasta-aiheinen lapsilla.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

*Maksan vajaatoiminta*

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Lääkeaine saattaa kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### 4.3 Vasta-aiheet

Casodex on vasta-aiheinen naisilla ja lapsilla (ks. kohta 4.6).

Casodexia ei saa antaa potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys ko. lääkkeelle tai jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle.

Samanaikainen käyttö terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Casodex 50 mg tabletin vaikuttava aine, bikalutamidi, metaboloituu maksassa. Tutkimustulosten perusteella sen eliminaatio saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja tämä saattaa johtaa bikalutamidin lisääntyneeseen kumuloitumiseen. Sen vuoksi varovaisuutta tulee

noudattaa annettaessa Casodexia potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Säännöllistä maksan toimintakokeiden seuraamista tulee harkita mahdollisten maksamuutosten toteamiseksi. Suurin osa muutoksista ilmenee todennäköisesti kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Casodexin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksavaurioita ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Casodex-hoito tulee keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Glukoosin sietokyvyn heikkenemistä on todettu LHRH-analogihoitoa saavilla miehillä. Tämä saattaa johtaa diabeteksen ilmentymiseen tai glykeemisen kontrollin heikentymiseen potilailla, joilla on jo todettu diabetes. Tämän vuoksi verensokerin seuraamista tulisi harkita potilailla, joilla on käytössä Casodex yhdessä LHRH-analogihoidon kanssa.

Bikalutamidin on todettu estävän sytokromi P450 (CYP3A4):n toimintaa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa annettaessa Casodexia yhdessä pääasiallisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Casodex-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Casodex aloitetaan.

Antiandrogeenihoidon voi aiheuttaa morfologisia muutoksia siittiöissä. Vaikka bikalutamidin vaikutusta siittiöiden morfologiaan ei ole selvitetty eikä tällaisia muutoksia ole raportoitu Casodex-valmistetta saaneilla potilailla, potilaiden ja/tai heidän kumppaneidensa on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja 130 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen.

Samanaikaisesti Casodex-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kumariiniantikoagulantin vaikutusten tehostumista, joka saattaa pidentää protrombiiniaikaa ja suurentaa INR-arvoa. Joihinkin tapauksiin on liittynyt verenvuotoriski. Protrombiiniajan ja INR-arvon tarkkaa seurantaa suositellaan ja antikoagulanttiannoksen muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Casodexin ja LHRH-analogien välillä ei ole todettu farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että (R)-bikalutamidi on CYP 3A4 -estäjä. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9-, 2C19- ja 2D6 -aktiivisuuteen.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin antipyriiniä markkerina sytokromi P450 (CYP) aktiiviteetin osoittamiseen, ei saatu näyttöä mahdollisista lääkeaineinteraktioista bikalutamidin kanssa, midatsolaamin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi jopa 80 %:a, kun sitä annettiin 28 päivän ajan bikalutamidin kanssa. Lääkeaineille, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, tällaisella lisäyksellä voi olla merkitystä. Tämän vuoksi terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin annostelu yhdessä Casodexin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) ja varovaisuutta tulisi noudattaa annosteltaessa Casodexia ja

eräitä muita lääkeaineita yhdessä kuten siklosporiinia ja kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen erityisesti, jos havaitaan lääkkeen vaikutuksen voimistumista tai haittavaikutuksia. Siklosporiinia käytettäessä on suositeltavaa seurata sen pitoisuutta plasmassa sekä potilaan kliinistä tilaa Casodex-hoidon aloituksen tai keskeytyksen yhteydessä.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Casodexia yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat estää lääkeaineiden hapettumista (oksidaatiota), esim. simetidiinin tai ketokonatsolin kanssa. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bikalutamidipitoisuuden nousuun plasmassa, joka teoreettisesti voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiiniinsitoutumiskohdista. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti Casodex-valmisteen kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa Casodex-valmistetta potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariiniantikoagulantteja, protrombiiniaikaa ja INR-arvoa seurataan tarkasti ja antikoagulanttiannoksen muuttamista harkitaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Casodex-valmisteen samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (ks. kohta 4.4).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Casodex on vasta-aiheinen naisilla eikä sitä saa antaa raskaana oleville naisille.

Imetys

Casodex on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu palautuvaa miehen hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). On odotettavissa, että miehillä hedelmällisyys heikkenee tai ilmenee hedelmättömyyttä tietyllä aikajaksolla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Casodex ei todennäköisesti heikennä kykyä ajaa autolla tai hallita koneita. Kuitenkin tulee ottaa huomioon, että uneliaisuutta saattaa joskus esiintyä. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Tämän osion tiedot perustuvat kaikkiin kliinisissä tutkimuksissa, markkinatutkimuksissa ja spontaaneissa ilmoituksissa raportoituihin haittavaikutuksiin.

Tässä osiossa haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Casodex on yleensä hyvin siedetty ja haittavaikutukset aiheuttavat harvoin hoidon keskeytyksiä.

| Elinjärjestelmä    | Esiintyvyys       | Tapahtuma<br>Casodex 50 mg (+LHRH-analogihoito) |
|--------------------|-------------------|---|
| Veri ja imukudos   | Hyvin yleinen     | Anemia  |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | Yliherkkyys, angioedeema ja                     |

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
|   |                   | urtikaria   |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                 | Yleinen           | Ruokahalun heikkeneminen  |
| Psyykkiset häiriöt                            | Yleinen           | Libidon heikkeneminen, masennus   |
| Hermosto                                      | Hyvin yleinen     | Heitehuimaus  |
|   | Yleinen           | Uneliaisuus   |
| Sydän   | Yleinen           | Sydäninfarkti <sup>6</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu), sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup> |
|   | Tuntematon        | QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)  |
| Verisuonisto                                  | Hyvin yleinen     | Kuumat aallot   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | Melko harvinainen | Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>2</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)                   |
| Ruoansulatuselimistö                          | Hyvin yleinen     | Vatsakivut, ummetus, pahoinvointi   |
|   | Yleinen           | Dyspepsia, ilmavaivat   |
| Maksa ja sappi                                | Yleinen           | Hepatotoksisuus, keltatauti, hypertransaminasemia <sup>3</sup>  |
|   | Harvinainen       | Maksan vajaatoiminta <sup>4</sup> (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)                              |
| Iho ja ihonalainen kudος                      | Yleinen           | Hiustenlähtö, hirsutismi / hiusten tai karvojen uudelleen kasvu, ihon kuivuminen, kutina, ihottuma            |
|   | Harvinainen       | Valoherkkyysreaktiot  |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | Hyvin yleinen     | Hematuria   |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | Hyvin yleinen     | Gynekomastia ja rintojen arkuus <sup>5</sup>  |
|   | Yleinen           | Erektiohäiriöt  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen     | Voimattomuus, turvotus  |
|   | Yleinen           | Rintakivut  |
| Tutkimukset                                   | Yleinen           | Painonnousu   |

1. Tämä havaittiin farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin LHRH-agonistien ja antiandrogenien käyttöä eturauhassyövän hoitoon. Riski näyttää lisääntyneen, kun Casodex 50 mg:aa käytettiin yhdessä LHRH-agonistien kanssa. Riskin lisääntyminen ei ollut ilmeistä, kun Casodex 150 mg:aa käytettiin yksinään eturauhassyövän hoitoon.
2. Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esintyvyys on määritetty interstitiaalisen keuhkokuumeen tapauksista, jotka raportoitiin 150 mg:n Early Prostate Cancer (EPC) tutkimusten satunnaistetun hoitojakson aikana.
3. Muutokset maksan toiminnassa ovat harvoin vakavia. Ne olivat yleensä ohimeneviä ja parantuivat tai vähentyivät hoidon jatkuessa tai keskeytettäessä hoito (ks. kohta 4.4).
4. Casodexin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu maksan vajaatoimintaa, mutta syy-yhteyttä Casodexiin ei ole osoitettu varmuudella. Säännöllistä maksan toiminnan seuraamista on aiheellista harkita (ks. kohta 4.4). Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esintyvyys on määritetty niistä maksan vajaatoimintatapauksista joita havaittiin niillä potilailla, jotka saivat Casodex 150 mg hoitoa, EPC tutkimusten open label-tutkimushaarassa.
5. Samanaikainen kastroatio saattaa pienentää esiintyvyyttä.
6. Todettu farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa eturauhassyöpää on hoidettu LHRH-

agonistilla ja anti-androgeenilla. Riski näyttää lisääntyvän kun Casodex 50 mg:aa käytetään yhdessä LHRH-agonistin kanssa. Riski ei näytä lisääntyvän käytettäessä Casodex 150 mg:aa eturauhassyövän monoterapiassa.

Pidentynyt protrombiiniaika / suurentunut INR-arvo: Casodex-valmisteen ja kumariiniantikoagulanttien vuorovaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Ihmisillä ei ole raportoitu yliannostusta. Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoito on oireenmukaisesti. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska Casodex on suureksi osaksi proteiineihin sitoutuneena eikä erity muuttumattomana virtsaan. Normaali yleishoito, johon kuuluu usein toistuva keskeisten elintoimintojen tarkkailu, on paikallaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Endokrinologiset lääkkeaineet / Antiandrogeenit.

*ATC koodi:* L02BB03

Casodex on ei-steroidaalinen antiandrogeeni, eikä sillä ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota, ja inhiboi näin androgeenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on seurausta tästä inhibitiosta.

Casodex-hoidon lopettaminen voi joillakin potilailla johtaa 'antiandrogen withdrawal'-vaikutukseen.

Casodex on rasemaatti, jonka antiandrogeeninen aktiivisuus on pääosin (R)-enantiomeerin aiheuttama.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Casodex absorboituu hyvin peroraalisen annostelun jälkeen. Ruualla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

(S)-enantiomeeri poistuu elimistöstä nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka puoliintumisaika plasmassa on noin 1 viikko.

Pitkäaikaishoidossa bikalutamidin (R)-enantiomeerin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kymmenkertaisia verrattuna Casodex 50 mg kerta-annoksen jälkeen mitattuna. Annosteltaessa Casodexia 50 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin *steady state* -plasmapitoisuudeksi noin 9 mikrog/ml ja tasapainotila saavutetaan pitkästä puoliintumisajasta johtuen noin kuukauden hoidon jälkeen.

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokineetiikkaan. On osoitettu, että potilailla joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, (R)-enantiomeerin eliminaatio plasmasta on hidastunut.

Bikalutamidi on huomattavassa määrin proteiineihin sitoutuneena (rasemaatti 96 %, (R)-bikalutamidi 99,6 %) ja metaboloituu suurelta osin (oksidation ja glukuronidaation kautta). Sen metaboliitit poistuvat munuaisten kautta ja sapen mukana suunnilleen yhtä suurella määrällä.

Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että keskimääräinen (R)-bikalutamidin pitoisuus siemennesteessä oli 4,9 mikrog/ml miehillä, jotka käyttivät Casodex 150 mg -tabletteja. Naiseen sukupuoliyhdyntäessä mahdollisesti kulkeutuvan bikalutamidin määrä on pieni ja vastaa noin 0,3 mikrog/kg. Määrä on pienempi, kuin mitä tarvitaan aiheuttamaan muutoksia koe-eläinten jälkeläisissä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeeni ja *mixed function* oksidaasientsyymi-induktiori eläimillä. Näihin ominaisuuksiin liittyy eläimillä muutoksia kohde-elimissä, kuten tuumori-induktioita. Entsyymi-induktioita ei ole todettu ihmisellä.

Kivesten siementiehyiden atrofia on antiandrogeeneihin liittyvä ennustettu luokkavaikutus, jota on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla. Kivesatrofia kumoutui 4 kuukauden kuluttua annostelun päättymisestä 6 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia). Palautumista ei havaittu 24 viikon kohdalla annostelun päätyttyä 12 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 2-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,9-kertaisia). Koirilla tehdyn 12 kuukauden mittaisen toistuvan annostelun tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 7-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 3-kertaisia) kivesatrofian ilmaantuvuus oli 6 kuukauden palautumisjakson jälkeen hoitoa saaneilla koirilla yhtä suuri kuin vertailukoirailla. Hedelmällisyystutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia) todettiin, että onnistuneeseen paritteluun kulunut aika oli pidentynyt urosrotilla välittömästi 11 viikon annostelun jälkeen. Vaikutuksen kumoutuminen todettiin, kun eläimet eivät olleet saaneet lääkettä 7 viikkoon.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti  
Hypromelloosi  
Makrogoli 300  
Titaanidioksidi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnetta.

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

28 (kalenteripakkaus) ja 30 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Al folio).

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11863

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.6.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2007

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.06.2020