

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bicalutamide-Teva, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg bicalutamidi.

INN. *Bicalutamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 33,25 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge kuni valkjaskaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud "93" ja teisele küljele "220".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kaugelearenenud eesnäärmevähi ravi kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) analoogiga või kirurgilise kastratsiooniga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud mehed, sh eakad: üks tablett (50 mg) üks kord ööpäevas.

Ravi Bicalutamide-Teva'ga tuleb alustada vähemalt 3 päeva enne ravi alustamist LHRH analoogiga või samaaegselt kirurgilise kastratsiooniga.

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

*Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib esineda ravimi suurenenud kumuleerumist (vt lõik 4.4).

*Lapsed*

Bicalutamidid on lastele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Terfenadiini, astemisooli või tsisapriidi samaaegne manustamine Bicalutamide-Teva'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi alustamine peab toimuma spetsialisti range järelevalve all.

Bikalutamiid metaboliseerub ulatuslikult maksas. Andmed viitavad, et eliminatsioon võib olla raske maksakahjustusega isikutel aeglasem, mille tagajärjel võib bikalutamiid kumuleeruda. Seega peab Bicalutamide-Teva kasutamisel mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik.

Võimalike muutuste tõttu maksas tuleb kaaluda regulaarset maksafunktsiooni kontrollimist. Enamik muutustest peaks ilmnenema Bicalutamide-Teva ravi esimese 6 kuu jooksul.

Raskeid muutusi maksas ja maksapuudulikkust on bikalutamiidiga täheldatud harva, teatatud on ka surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Kui muutused on rasked, tuleb ravi bikalutamiidiga katkestada.

LHRH agoniste saavatel meestel on täheldatud glükoosi taluvuse langust. See võib avalduda diabeedina või glükeemilise kontrolli kadumisenähtena eelnevalt teadaoleva diabeediga haigetel. Seetõttu tuleb patsientidel jälgida vere glükoosisisaldust bikalutamiidi ja LHRH agonistide koosmanustamisel.

On tõestatud, et bikalutamiid inhibeerib tsütokroom P450 (CYP3A4); seetõttu tuleb vastavalt rakendada ettevaatust, kui seda manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

##### Androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli.

Patsientidel, kellel on varem olnud või esineb samal ajal riskifaktoreid QT intervalli pikendamisele ja patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad QT intervalli pikendada (vt lõik 4.5), peavad arstid enne Bicalutamide-Teva'ga ravi alustamist hindama kasu-riski suhet, sh *Torsade de pointes*'i potentsiaali.

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

Kumariini antikoaguleeriva toime potenseerumisest on teatatud samaaegselt bikalutamiidi saavate patsientide puhul, see võib viia protrombiiniaja (*Prothrombin Time*, PT) tõusu ja rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalised Ratio*, INR) suurenemiseni. Mõnesid juhtumeid on seostatud veritsuse ohuga. Soovitav on PT/INR hoolikas jälgimine ja kaaluda tuleks antikoagulandi annuse kohandamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

##### Abiained

###### *Laktoos*

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

###### *Naatrium*

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

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad tõendid bikalutamiidi ja LHRH analoogide vaheliste farmakodünaamiliste või farmakokineetiliste koostoimete kohta.

*In vitro* uuringud on näidanud, et R-bikalutamiid on CYP 3A4 inhibiitor, millel on nõrgem inhibeeriv toime CYP 2C9, 2C19 ja 2D6 aktiivsusele.

Kuigi kliinilistes uuringutes, milles tsütokroom 450 (CYP) aktiivsuse markerina kasutati antipüriini, ei leitud tõendeid ravimite koostoimete potentsiaali kohta bikalutamiidiga, suurenes pärast midasolaami ja bikalutamiidi samaaegset manustamist 28 päeva jooksul midasolaami keskmine AUC kuni 80% võrra. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimite korral võib nimetatud tõus osutada oluliseks. Seetõttu on terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ning ettevaatus on vajalik, kui Bicalutamide-Teva't manustatakse samaaegselt selliste ravimitega, nagu tsüklosporiin ja kaltsiumikanali blokaatorid. Nende ravimite kasutamisel, eriti ravimi toime tugevnemisel või kõrvaltoimete ilmnemisel, võib olla vajalik annuse vähendamine. Tsüklosporiini kasutamisel on soovitatav, et pärast bikalutamiidiga ravi alustamist või katkestamist jälgitakse hoolikalt ravimite sisaldust plasmas ja patsiendi kliinilist seisundit.

Ettevaatus on vajalik Bicalutamide-Teva määramisel koos teiste ravimitega, mis võivad inhibeerida ravimite oksüdatsiooni (nt tsimetidiin ja ketokonasool). Teoreetiliselt võib tulemuseks olla bikalutamiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib viia kõrvaltoimete tugevnemiseni.

*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 bikalutamiidiga. Seetõttu soovitatakse kumariini tüüpi antikoagulante saavatele patsientidele Bicalutamide-Teva't manustades jälgida hoolikalt PT/INR ning kaaluda antikoagulantide annuse kohandamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kuna androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli, tuleb hoolikalt hinnata bikalutamiidi kasutamist samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli või ravimitega, mis on võimelised kutsuma esile *Torsade de pointes*'i, nagu klass IA (nt kinidiin, disopüramiid) või klass III (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmilised ravimid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Bikalutamiid on naistele vastunäidustatud ning seda ei tohi anda rasedatele naistele.

#### Imetamine

Bikalutamiid 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 mõjuta tõenäoliselt patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb märkida, et aeg-ajalt võib esineda unisust. Mainitud nähtude ilmnemise korral tuleb rakendada ettevaatust.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Selles lõigus esitatud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $\leq 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $\leq 1/1000$ ), väga harv ( $\leq 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus**

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus, angioödeem ja urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu langus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Libiido langus, depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus
	Sage	Unisus
Südame häired	Sage	Müokardi infarkt (on teatatud surmaga lõppenud juhtudest) <sup>4</sup> , südamepuudulikkus <sup>4</sup>
	Teadmata	QT intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>5</sup> (on teatatud surmaga lõppenud juhtudest)
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus
	Sage	Düspepsia, kõhupuhitus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia <sup>1</sup>
	Harv	Maksapuudulikkus <sup>2</sup> (on teatatud surmaga lõppenud juhtudest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Alopeetsia, hirsutism/kehakarvade tagasikasv, naha kuivus, kihelus, lööve
	Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Günekomastia ja rinnanäärmete valulikkus <sup>3</sup>
	Sage	Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia, turse
	Sage	Valu rinnus
Uuringud	Sage	Kehakaalu tõus

<sup>1</sup> Maksafunktsiooni muutused on harva raskekujulised ja olid sageli pöörduvad, lahenedes või paranedes ravi jätkudes või pärast ravi lõppu.

<sup>2</sup> Kõrvaltoimete nimekirja lisatud pärast turuletulekujärgsete andmete ülevaatamist. Esinemissagedus on määratud maksapuudulikkuse teatatud kõrvaltoimete sageduse põhjal 150 mg annusega EPC uuringutes avatud bikalutamiidi rühmas ravi saanud patsientidel.

<sup>3</sup> Võib samaaegse kastratsiooni korral väheneda.

<sup>4</sup> Ilmnenud eesnäärmevähi raviks kasutatud LHRH agonistide ja antiandrogeenide farmakoepidemioloogilises uuringus. Risk võis olla tõusnud 50 mg bikalutamiidi kasutamisel koos antiandrogeenidega, riski tõusu ei täheldatud 150 mg bikalutamiidi kasutamisel monoravina eesnäärmevähi raviks.

<sup>5</sup> Kõrvaltoimete nimekirja lisatud pärast turuletulekujärgsete andmete ülevaatamist. Esinemissagedus on määratud interstitsiaalse kopsuhaiguse teatatud kõrvaltoimete sageduse põhjal 150 mg annusega randomiseeritud ravi ajal EPC-uuringutes.

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

### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamisest inimesel ei ole teatatud. Puudub spetsiifiline antidoot; üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

Dialüüs ei pruugi aidata, sest bikalutamiid seondub suurel määral valkudega ning seda ei ole tuvastatud uriinis muutumatul kujul.

Näidustatud on üldine toetav ravi, mille hulka kuulub eluliste näitajate sagedane jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB03

#### Toimemehhanism

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel puudub muu endokriinne aktiivsus. Ta seondub androgeeni retseptoritega, aktiveerimata geeniekspressiooni, ning inhibeerib seega androgeenset stimulatsiooni. Prostata kasvaja taandareng on selle pärssimise tulemus. Kliiniliselt võib bikalutamiidiga ravi katkestamine põhjustada mõnedel patsientidel antiandrogeense ravi ärajätku sündroomi.

Bikalutamiid on ratsemaat, mille antiandrogeenne aktiivsus on peaaegu täielikult seotud (R)-enantiomeeriga.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Bikalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Puuduvad igasugused tõendid, et toit mõjutaks kliiniliselt olulisel määral biosaadavust.

#### Jaotumine

Bikalutamiid seondub suurel määral valkudega (ratsemaat, 96% (R)-enantiomeer >99%) ning metaboliseerub ulatuslikult (oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni teel): metaboliidid erituvad ligikaudu võrdsetes proportsioonides nii neerude kui sapi kaudu.

#### Biotransformatsioon

(S)-enantiomeer puhastub organismist kiiresti, võrreldes (R)-enantiomeeriga; viimase eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 1 nädal.

Bikalutamiidi igapäevasel manustamisel kumuleerub (R)-enantiomeer plasmas ligikaudu 10-kordselt, mis tuleneb selle pikast poolväärtusajast.

Bikalutamiidi annuse juures 50 mg ööpäevas on (R)-enantiomeeri tasakaalukontsentratsioon plasmas ligikaudu 9 mikrogrammi/ml. Tasakaalukontsentratsiooni korral moodustab peamiselt aktiivne (R)-enantiomeer 99% kogu ringlevatest enantiomeeridest.

#### Eritumine

Kliinilistes uuringutes oli 150 mg bikalutamiidi saanud meeste spermas R-bikalutamiidi kontsentratsioon 4,9 mikrogrammi/ml. Bikalutamiidi kogus, mis vahekorra ajal potentsiaalselt naispartnerini kandub, on madal ja ekstrapoleerides võimalikke võrdluskoguseid, on see ligikaudu

0,3 mikrogrammi/kg. See on väiksem kogusest, mida on vaja muutuste tekitamiseks laboriloomade järeltulijatel.

#### Patsientide erigrupid

(R)-enantiomeeri farmakokineetikat ei mõjuta patsiendi vanus, neerukahjustus ega kerge kuni mõõdukas maksakahjustus. On näidatud, et raske maksakahjustusega isikutel eritub (R)-enantiomeer plasmast aeglasemalt.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Bikalutamiid on tugevatoimeline antiandrogeen ja erinevate funktsioonidega oksüdaasi indutseerija loomadel. Nende toimetega on seotud sihtorganite muutused, k.a kasvaja tekitamine loomadel. Seemnejuhade atroofia on eeldatav antiandrogeenide klassile iseloomulik toime, mida on täheldatud kõikidel uuritud loomaliikidel. 6 kuud kestnud uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 50 mg raviannusest ligikaudu 1,5 korda suuremas annuses) taandus testikulaarne atroofia 4 kuud pärast annustamise lõpetamist. 12 kuud kestnud uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 50 mg raviannusest ligikaudu 2 korda suuremas annuses) ei täheldatud taandumist 24 nädalat pärast annustamise lõpetamist. 12-kuulise korduvannustamise järel koertel (inimestel soovituslikust 50 mg raviannusest ligikaudu 7 korda suuremas annuses) oli testikulaarse atroofia esinemissagedus pärast 6-kuulist taastumisperioodi ravimit saanud ja kontrollrühma koertel samasugune. Fertiilsuse uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 50 mg raviannusest ligikaudu 1,5 korda suuremas 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:

Mikrokristalliline tselluloos  
Povidoon  
Kroskarmelloosnaatrium  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Laktoosmonohüdraat  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüpromelloos  
Polüdekstroos  
Titaandioksiid  
Makrogool 4000

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev PVC/PVdC/Al blisterpakend pappkarbis.  
20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

TEVA Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

546007

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.12.2008

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

juuni 2019