

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bicalutamid Actavis 50 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 50 mg bicalutamiidi.

INN. *Bicalutamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 60,44 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „BCM 50“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kaugelearenenud eesnäärmevähi ravi kombinatsioonis luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) analoogiga või kirurgilise kastratsiooniga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Täiskasvanud mehed, sh eakad:* üks 50 mg tablett võetuna suukaudselt üks kord ööpäevas.

Bicalutamiidravi tuleb alustada vähemalt 3 päeva enne ravi alustamist LHRH analoogiga või samaaegselt kirurgilise kastratsiooniga.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsiendid ei vaja annuse korrigeerimist.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsiendid ei vaja annuse korrigeerimist. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib esineda suurenenud kumuleerumist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Bicalutamiid on lastele ja noorukitele vastunäidustatud.

Manustamisviis

Tabletid tuleb tervelt, koos vedelikuga alla neelata.

### 4.3 Vastunäidustused

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

Ülitundlikkusreaktsioon toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Bikalutamiidi ja terfenadiini, astemisooli või tsisapriidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi alustamine peab toimuma spetsialisti otsese järelevalve all.

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

Võimalike muutuste avastamiseks maksas on õigustatud regulaarne maksafunktsiooni testimine. Enamik muutustest võib esineda 6 esimesel bikalutamiidravi kuul.

Seoses bikalutamiidiga on harva täheldatud raskeid hepaatilisi muutusi ja maksapuudulikkust ning teatatud on letaalistest lõpetest (vt lõik 4.8). Raskete muutuste esinemisel tuleb bikalutamiidravi 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.

Bikalutamiid pärssib tsütokroom P450 (CYP 3A4) aktiivsust, mistõttu peab olema ettevaatlik, kui manustatakse samaaegselt ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP 3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Androgeensupressioonravi võib QT-intervalli pikendada.

Patsientidel, kelle anamneesis esineb QT-intervalli pikendamist või kellel esinevad vastavad riskifaktorid ning patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad QT-intervalli pikendada (vt lõik 4.5) peavad arstid enne bikalutamiidi ravi alustamist hindama riski/kasu suhet, sh *Torsade de pointes*'e esinemisvõimalust.

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

*In vitro* katsed on näidanud, et bikalutamiidi R-enantiomeer on isoensüüm CYP 3A4 inhibiitor ja avaldab nõrgemat pärssivat toimet CYP 2C9, 2C19 ja 2D6 aktiivsusele.

Vaatamata sellele, et kliinilistes uuringutes, kus kasutati tsütokroom P450 (CYP) aktiivsuse markerina antipüriini, ei tõendatud ravimi võimalikku koostoimet bikalutamiidiga, oli keskmine eksponeeritus midasolaamile (AUC) pärast 28 päevast bikalutamiidiga koosmanustamist 80% suurem. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimite korral võib selline suurenemine olla oluline. Selliste ravimitena on terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ning tuleb olla ettevaatlik, kui samaaegselt bikalutamiidiga kasutatakse selliseid ravimeid nagu tsüklosporiin ja kaltsiumikanali blokaatorid. Nende ravimite annused võivad vajada vähendamist, eriti kui ilmneb nende toimete tugevnemine või kõrvaltoimed. Tsüklosporiini puhul soovatakse hoolikalt jälgida

ravimi kontsentratsiooni plasmas ja kliinilist seisundit nii pärast bikalutamiidravi alustamist kui selle lõppu.

Ettevaatlik peab olema bikalutamiidi määramisel koos ravimi oksüdatsiooni inhibeerivate ravimitega, nagu tsimetidiin ja ketokonasool. Selle tagajärjel võib suureneda bikalutamiidi kontsentratsioon plasmas, mis võib teoreetiliselt tugevdada kõrvaltoimeid.

*In vitro* katsed on näidanud, et bikalutamiid võib välja tõrjuda kumariini rühma antikoagulandi, varfariini, tema valguga seondumise kohtadest. Seega soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega, kui patsientidel, kes saavad juba kumariini tüüpi antikoagulante, alustatakse bikalutamiidravi.

Kuna androgeensupressioonravi võib QT-intervalli pikendada, tuleb bikalutamiidi samaaegset kasutamist teiste, teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega või ravimitega, mis võivad kutsuda esile *torsade de pointes*'t, nagu nt IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) arütmiavastased ravimid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne, hoolikalt hinnata (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Bikalutamiid on naistele vastunäidustatud ning seda ei tohi anda rasedatele või imetavatele emadele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Bikalutamiid ei mõjuta tõenäoliselt patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda masinaid. Siiski tuleb märkida, et vahel võib esineda unisus. Patsiendid, keda see puudutab, peavad olema tähelepanelikud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimete esinemissageduse hindamisel on kasutatud järgmist skaalat: Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ); väga harv ( $\leq 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus, angioödeem ja urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Liibido langus, depressioon
Südame häired	Sage	Müokardiinfarkt (teatatud on letaalsetest lõpetest) <sup>4</sup> , südamepuudulikkus <sup>4</sup>
	Teadmata	QT pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus
	Sage	Unisus
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>5</sup> (teatatud on letaalsetest lõpetest)
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus
	Sage	Düspepsia, flatulents
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus, kollatõbi, hüpertransaminaseemia <sup>1</sup> ,
	Harv	Maksapuudulikkus <sup>2</sup> (teatatud on letaalsetest lõpetest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Alopeetsia, hirsuitism/juuste tagasikasv, kuiv nahk, pruuritus, lööve
	Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Günekomastia ja rinnanäärmete tundlikkus <sup>3</sup>
	Sage	Erektiilne düsfunktsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia, ödeem
	Sage	Valu rinnus
Uuringud	Sage	Kehakaalu suurenemine

<sup>1</sup> Maksa muutused on harva rasked ning on sageli olnud ajutised, iseenesest lahenevad või paranenud kas ravi jätkumisel või pärast ravi lõpetamist.

<sup>2</sup> Välja toodud kõrvaltoimena lähtuvalt turuletulekujärgsetest andmetest. Esinemissagedus on määratud maksapuudulikkuse kõrvaltoimeteatistest patsientidel, kes said teadlikult (*open-label*) bikalutamiidi 150 mg EPC uuringutes.

<sup>3</sup> Võib väheneda, kui toimub samaaegne kastratsioon.

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

<sup>5</sup> Välja toodud kõrvaltoimena lähtuvalt turuletulekujärgsetest andmetest. Esinemissagedus on määratud interstitsiaalse pneumoonia kõrvaltoimeteatistest randomiseeritud raviperioodil 150 mg EPC uuringutes.

#### 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**

Üleannustamise kohta inimestel andmed puuduvad. Puudub spetsiifiline antidoot: ravi peab olema sümptomaatiline. Dialüüsisist ei pruugi abi olla, kuna bikalutamiid seondub suures osas valkudega ning teda uriinis esialgsel kujul ei leidu. Näidustatud on üldised toetavad ravimeetmed, sh eluliste näitajate sage jälgimine.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiandrogeenid,  
ATC-kood: L02BB03

#### Toimemehhanism

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel puudub endokriinne aktiivsus. Ta seondub androgeeni retseptoritega, aktiveerimata geeniekspressiooni ning pärsib seega androgeenset stimulatsiooni. Prostata kasvaja taandareng on selle pärssimise tulemus. Kliiniliselt võib mõnedel patsientidel bikalutamiiidravi lõpetamisel tekkida antiandrogeenne ärajätusündroom.

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-bikalutamiid 99,6%) ning metaboliseerub ulatuslikult (oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni teel): metaboliidid elimineeruvad 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 pikemast eliminatsiooni poolväärtusajast.

Bikalutamiidi annuse juures 50 mg ööpäevas on (R)-enantiomeeri tasakaalukontsentratsioon plasmas ligikaudu 9 mikrogrammi/ml. Tsakaalukontsentratsiooni korral moodustab peamiselt aktiivne (R)-enantiomeer 99% kogu ringlevatatest 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 elimineerub (R)-enantiomeer plasmast aeglasemalt.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bikalutamiid on tugevatoimeline antiandrogeen ja segafunktsiooniga oksüdaasi ensüümide inhibiitor loomadel. Sihtorgani muutused, sh tuumori induktsioon, loomadel on nende toimetega seotud. Ühtki prekliinilistes testides täheldatud leidu ei saa pidada eesnäärmevähiga patsientide ravi seisukohalt olulisteks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat  
Krospovidoon  
Povidoon K-29/32  
Magneesiumstearaat  
Naatriumlaurüülsulfaat

#### Tableti kate

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

PVC/PE/PVDC/alumiinium blister, karp.

Pakendis on 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78,  
220 Hafnarfjörður,  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

548607

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.06.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.09.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

aprill 2017