

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bicalutamid Actavis 150 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 150 mg bicalutamiidi.

INN: *Bicalutamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 181 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, ühel poolel märges „BCM 150“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähiga ja kõrge progresseerumisriskiga patsientidel monoteraapiana või adjuvantravina radikaalse prostatektoomia või radioteraapia korral (vt lõik 5.1).

Lokaalselt kaugelearenenud mitte-metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel, kellel kirurgiline kastratsioon või teised meditsiinilised protseduurid ei ole sobilikud või on talumatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud mehed, sh eakad:

üks 150 mg tablett suukaudselt üks kord ööpäevas.

Bicalutamiid 150 mg tablette tuleb järjepidevalt kasutada vähemalt 2 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib esineda ravimi suurenenud kuhjumist organismis (vt lõik 4.4).

Lapsed

Bikalutamiid on lastele ja noorukitele vastunäidustatud.

Manustamisviis

Tabletid tuleb neelata tervelt koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

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

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Bikalutamiidi ja terfenadiini, astemisooli või tsisapriidi samaaegne manustamine 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 raske maksakahjustuse korral võib bikalutamiidi eritumine olla aeglasem ning see võib viia ravimi kuhjumiseni organismis. Seetõttu tuleb bikalutamiidi kasutada ettevaatlikult mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel.

Hepaatiliste muutuste tekke võimaluse tõttu peab regulaarselt kontrollima maksatalitluse näitajaid. Enamik sellistest muutustest kujuneb välja 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist bikalutamiidiga.

Raskeid hepaaatilisi muutusi ja maksapuudulikkust on bikalutamiidi kasutamisel täheldatud harva ning teatatud on letaalistest lõpetest (vt lõik 4.8). Raskete muutuste esinemisel tuleb ravimi manustamine katkestada.

Patsientidel, kellel täheldatakse objektiivselt haiguse süvenemist, millega kaasneb PSA taseme tõus, tuleb kaaluda bikalutamiidiga läbiviidava ravi lõpetamist.

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).

Bikalutamiidi 150 mg võtvatel patsientidel on harva teatatud valgustundlikkusreaktsioonidest. Patsientidele tuleb soovitada hoiduda otsese päikesevalguse või UV-kiirguse käes viibimisest, kui nad võtavad bikalutamiidi annuses 150 mg ning nad peavad kasutama päikesekaitse kreemi. Juhul kui valgustundlikkusreaktsioon on rohkem väljendunud ja/või tõsine, on soovitatav alustada sobiva sümptomaatilise raviga.

Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasipuudulikkust või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit võtta.

Androgeensupressioonravi võib QT-intervalli pikendada.

Patsientidel, kelle anamneesis esineb QT-intervalli pikenemist 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

In vitro katsed on näidanud, et R-bikalutamiid on CYP3A4 inhibiitor. CYP 2C9, 2C19 ja 2D6 suhtes avaldab ta nõrgemat inhibeerivat toimet.

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 soovitatakse 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 suurened a bikalutamiidi kontsentratsioon plasmas, mis võib teoreetiliselt tugevdada kõrvaltoimeid

In vitro katsed on näidanud, et bikalutamiid võib tõrjuda kumariini-tüüpi antikoagulandi, varfariini, selle sidumiskohtadelt plasmavalkudel. Seetõttu soovitatakse kumariini-tüüpi antikoagulante kasutataval patsientidel jälgida bikalutamiidiga ravi alustades hoolikalt protrombiini aega.

Kuna androgeensuppressioonravi 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

Koostoimeuuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bikalutamiid on naistele vastunäidustatud ning seda ei tohi kasutada rasedatel naistel.

Imetamine

Bikalutamiid on imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilsus

Loomkatsetes on täheldatud pöörduvat viljakuse nõrgenemist (vt lõik 5.3). Inimese puhul tuleb eeldada sub- või infertiilsuse perioodi esinemist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bikalutamiid ei mõjuta tõenäoliselt patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda masinaid. Siiski peab meeles pidama, et üksikjuhtudel võib tekkida 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 ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10000$), teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus, angioödeem ja urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Liibido langus, depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, unisus
Südame häired	Teadmata	QT pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^c (teatud on letaalistest lõpetest)
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, flatulents, iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Sage Harv	Hepatotoksilisus, kollatõbi, hüpertransaminaseemia ^a Maksapuudulikkus ^d (teatud on letaalistest lõpetest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage Sage Harv	Lööve Alopeetsia, hirsuitism/juuste tagasikasv, kuiv nahk ^c , pruuritus Valgustundlikkusreaktsioon
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage Sage	Günekomastia ja rinnanäärmete tundlikkus ^b Erektilne düsfunktsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Sage	Asteenia Valu rinnus, ödeem
Uuringud	Sage	Kehakaalu suurenemine

^a Maksa muutused on harva rasked ning on sageli olnud ajutised, iseenesest lahenevad või paranenud kas ravi jätkumisel või pärast ravi lõpetamist.

^b Enamusel patsientidest, kellele manustati bikalutamiidi 150 mg monoteraapiana, esines günekomastia ja/või rinnanäärmete valu. Uuringutes hinnati kuni 5% patsientidest need sümptomid raskeks. Günekomastia ei pruugi ravi lõpetamisel spontaanselt mööduda, eriti pikaajalise ravi korral.

^c lähtuvalt EPC uuringutest on "kuiv nahk" kõrvaltoimena kodeeritud COSTAR'i terminoloogias "lööbena". Seega pole võimalik 150 mg bikalutamiidile selle kõrvaltoime esinemissagedust eraldi määrata, siiski eeldatakse sama esinemissagedust, mis kehtib ka 50 mg bikalutamiid puhul

- ^d Välja toodud kõrvaltoimena lähtuvalt turuletulekujärgsetest andmetest. Esinemissagedus on määratud maksapuudulikkuse kõrvaltoimeteatistest patsientidel, kes said teadlikult (*open-label*) bikalutamiidi 150 mg EPC uuringutes.
- ^e 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel andmed puuduvad. Puudub spetsiifiline antidoot: ravi peab olema sümptomaatiline. Dialüüsist 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 toime. Ta seondub metsikut tüüpi või normaalse androgeeni retseptoriga ilma geen-ekspressiooni esile kutumata ning seega androgeenset toimet pärssides. Prostata kasvaja taandareng on selle pärssimise tulemus. Kliiniliselt võib mõnedel patsientidel ravi lõpetamisel tekkida antiandrogeenne ärajätusündroom.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Bikalutamiid 150 mg ravi analüüsi kombineeritud lokaalse (T1...T2, N0 või NX, M0) või lokaalselt kaugelarenenud (T3...T4, kõik N, M0; T1...T2, N+, M0) metastaseerumata eesnäärmevähiga 8113 patsiendil läbiviidud kolme platseebo-kontrollitud, topeltpimedat uuringu tulemuste põhjal, kus bikalutamiidi kasutati kohese hormoonravina või radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi (peamiselt väilimine lähikiiritus) toetusravina. Mediaanselt 9,7-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne süvenemine bikalutamiidi ja platseebo rühmas vastavalt 36,6% ja 38,17%.

Objektiivse haiguse süvenemise ohu vähenemist täheldati enamikes patsientide gruppides, kuid enim ilmnis see haiguse süvenemise kõrgeima ohuga patsientidel. Seetõttu võivad arstid haiguse süvenemise madala ohuga patsientide puhul, eriti adjuvantravis pärast radikaalset prostatektoomiat, pidada optimaalseks ravistrateegiaks hormoonravi alguse edasilükkamist kuni haiguse süvenemise nähtude ilmnemiseni.

Üldises elulemuses ei täheldatud erinevust mediaanselt 9,7-aastase jälgimisperioodi jooksul 31,4%-lise suremuse korral (riskitiheduste suhe = 1,01; 95% [CI 0,94 kuni 1,09]). Vaatamata sellele ilmnisid mõningad kalduvused uuritavate alagruppide analüüsides.

Progressiooni-vaba elulemuse ja üldise elulemuse andmed lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientidel on kokku võetud allolevates tabelites:

Tabel 2: Progressioonivaba elulemus lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide alagrupis

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

Tabel 2: Üldine elulemus lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide alagrupis

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

Lokaliseerunud haigusega patsientidel ei ilmnunud bikalutamiid ravi saamisel olulist erinevust progressioonivaba elulemuse osas.

Üldises elulemuses lokaalselt kaugele arenenud haigusega patsientide, kes said bikalutamiid adjuvant ravi kiiritusravi järgselt (riskitiheduste suhe 0,98; 95% CI 0,80 kuni 1,20) või pärast radikaalset prostataektoomiat (riskitiheduste suhe 1,03; 95% CI 0,85 kuni 1,25) ei olnud. Nendel patsientidel, keda oleks alternatiivselt jäetud jälgimisele, ilmnis trend elulemuse vähenemisele võrreldes platseeborühma patsientidega (riskitiheduste suhe =1,15; 95% CI 1,00 kuni 1,32). Kirjeldatud riski/kasu suhtele tuginedes ei peeta bikalutamiid-ravi lokaliseerunud haigusega patsientide rühmas soovitavaks.

Bikalutamiidi 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 bikalutamiidi ja kastratsioonravi saanud patsientide rühmas statistiliselt olulist erinevust elulemuse osas (riskitiheduste

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 bikalutamiid vähem efektiivsemaks kui kastratsioon (riskitiheduste suhe =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.

Lapsed

Lastel ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Bikalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Puuduvad tõendid, et toit avaldaks kliiniliselt olulist mõju ravimi biosaadavusele.

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 igapävasel manustamisel kumuleerub (R)-enantiomeer plasmas ligikaudu 10-kordselt, mis tuleneb selle pikemast eliminatsiooni poolväärtusajast.

Bikalutamiidi 150 mg annuse igapävasel manustamisel on (R)-enantiomeeri tasakaalukontsentratsioon plasmas ligikaudu 22 mikrogrammi/ml. Tasakaalukontsentratsiooni korral moodustab peamiselt aktiivne (R)-enantiomeer 99% kogu ringlevatest enantiomeeridest.

Eritumine

Kliinilises uuringus leiti, et (R)-enantiomeeri keskmine kontsentratsioon 150 mg bikalutamiidi saavate meeste seemnevedelikus oli 4,9 mikrogrammi/ml. Bikalutamiidi kogus, mis suguühte ajal naispartnerile potentsiaalselt üle kantakse, on väike ning võrdub ligikaudu 0,3 mikrogrammi/kg. See kogus on väiksem labori-loomkatsetes kindlakstehtud järglastele soovimatuid toimeid tekitavast kogusest.

Patsientide erigrupid

(R)-enantiomeeri farmakokineetikat ei mõjuta vanus, neerukahjustus ega kerge kuni mõõdukas maksakahjustus. On tõestatud, et raske maksakahjustusega patsientidel elimineerub (R)-enantiomeer plasmast aeglasemalt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bikalutamiid on tugevatoimeline antiandrogeen ja segafunktsiooniga oksüdaasi ensüümide inhibiitor loomadel. Sihtorganite muutused, sh kasvaja indutseerimine (Leydig'i rakkudes, kilpnäärmes, maksas) loomadel, on seotud nende toimetega. Ensüümi indutseerimist ei ole inimestel täheldatud ja kirjeldatud

kõrvaltoimeid ei peeta eesnäärmevähiga haigete ravis kliiniliselt oluliseks. Seemnejuhade atroofia on eeldatav antiandrogenide klassile iseloomulik toime, mida on täheldatud kõikidel uuritud loomaliikidel. Toksilisuse uuringutes rottidel taandus testikulaarne atroofia täielikult 24 nädalaga pärast 12-kuulist pikaajalist kasutamist, kuigi reproduktsiooniuuringutes ilmnes funktsionaalne taastumine 7 nädalat pärast 11-nädalast annustamisperioodi. Inimese puhul eeldatakse sub- või infertiilsuse perioodi esinemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon
Povidoon K-29/32
Magneesiumstearaat
Naatriumlaurüülsulfaat

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 blisterpakend, karp.

Pakend sisaldab 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

548507

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