

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bicalutamide Accord 50 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg bicalutamidi.

INN. *Bicalutamidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: üks tablett sisaldab 56 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tabletid).

Valge kuni valkjās ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „B 50“ ja teine külg on sile.

### 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 bicalutamidi 50 mg tablettidega tuleb alustada vähemalt 3 päeva enne ravi alustamist LHRH analoogiga või samaaegselt kirurgilise kastratsiooniga.

*Lapsed*

Bicalutamid on vastunäidustatud kasutamiseks lastel (vt lõik 4.3).

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsiendid ei vaja annuse korrigeerimist.

*Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsiendid ei vaja annuse korrigeerimist. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib ravim organismi kumuleeruda (vt lõik 4.4).

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kasutamine naistel, lastel ja noorukitel (vt lõik 4.6).

Terfenadiini, astemisooli või tsisapriidi samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ravi alustamine peab toimuma spetsialisti range järelevalve all.

Bikalutamiid metaboliseerub ulatuslikult maksas. Uuringutulemused on näidanud, et bikalutamiidi eliminatsioon võib olla raske maksakahjustusega patsientidel 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 kontroll. Enamik muutustest võib esineda 6 esimese bikalutamiidi ravi kuul.

Bikalutamiidi kasutamisega seoses on harva täheldatud raskeid maksakahjustusi ja maksapuudulikkust ning on teatatud surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Raskete muutuste esinemisel tuleb ravi bikalutamiidiga lõpetada.

Meestel, kes saavad ravi LHRH agonistidega, on täheldatud glükoosi tolerantsuse vähenemist. Olemasoleva diabeedi korral võib see väljenduda glükeemilise kontrolli kadumise või diabeedina. Seetõttu tuleb bikalutamiidi ja LHRH agonistide kombinatsiooniga ravi saavatel patsientidel kaaluda vere glükoosisisalduse jälgimist.

On näidatud, et bikalutamiid pärssib tsütokroom P450 (CYP3A4) aktiivsust, mistõttu peab olema ettevaatlik, kui manustatakse samaaegselt ravimeid, mida metaboliseerib peamiselt CYP3A4, vt lõigud 4.3 ja 4.5.

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 kasu/riski suhet, sh *Torsade de pointes* esinemisvõimalust.

Antiandrogeenide teraapia võib põhjustada spermatoosidide morfoloogilisi muutusi. Kuigi bikalutamiidi mõju sperma morfoloogiale ei ole hinnatud ja sellistest muutustest ei ole teatatud bikalutamiidi tablette saanud patsientidel, peavad patsiendid ja/või nende partnerid järgima adekvaatset rasestumisvastast meetodit bikalutamiidiga ravi ajal ja 130 päeva jooksul pärast ravi.

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, täielik laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Protrombiiniaja (*Prothrombin Time*, PT) ja rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*International Normalised Ratio*, INR) suurenemisest on teatatud bikalutamiidi ja kumariini antikoagulante samaaegselt saavatel patsientidel. Mõnesid juhtumeid on seostatud veritsuse ohuga. Soovitatav on PT/INR-i hoolikas jälgimine ja kaaluda tuleks antikoagulandi annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Bikalutamiidi ja LHRH analoogide vahel ei ole tõestatud farmakoloogilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid.

*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 soovitatakse hoolikalt jälgida ravimi kontsentratsiooni plasmas ja kliinilist seisundit nii pärast bikalutamiidiga ravi alustamist kui selle lõppu.

Ettevaatlik peab olema bikalutamiidi määramisel koos teiste ravimitega, mis võivad inhibeerida ravimite oksüdatsiooni, nt tsimetidiin ja ketokonasool. Selle tagajärjel võib suurendada bikalutamiidi kontsentratsioon plasmas, mis võib teoreetiliselt tugevdada kõrvaltoimeid.

*In vitro* uuringud on näidanud, et bikalutamiid võib välja tõrjuda kumariini rühma antikoagulandi varfariini tema valguga seondumise kohast. On teatatud protrombiinaja (PT) ja rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) suurenemisest, kui neid manustatakse samaaegselt koos bikalutamiidiga. Seega soovitatakse hoolikalt jälgida PT/INR-i, kui bikalutamiidi manustatakse patsientidele, kes saavad juba kumariini tüüpi antikoagulante ja kaaluda antikoagulandi annuse kohandamist (vt lõik 4.4).

Kuna androgeensupressioonravi võib QT-intervalli pikendada, tuleb hoolikalt hinnata 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) arütmiaavastased 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 manustada 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 käsitsemise võimet. Siiski tuleb märkida, et vahel võib esineda unisust. Patsiendid, keda see puudutab, peavad olema tähelepanelikud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Selles lõigus esitatud kõrvaltoimed on määratletud järgmiselt: 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 ( $< 1/10000$ ), 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 vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Libiido vähenemine, depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus
	Sage	Unisus
Südame häired	Sage	Müokardiinfarkt (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, flatulents
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	Fotosensitiivsusreaktsioon
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Günekomastia ja rinnanäärmete hellus <sup>3</sup>
	Sage	Ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Astenia, turse
	Sage	Valu rinnus
Uuringud	Sage	Kehakaalu suurenemine

1. Maksafunktsiooni muutused on harva rasked ning olid sageli mööduvad, iseenesest lahenevad või paranenud kas ravi jätkumisel või pärast ravi lõpetamist.
2. Kõrvaltoimete nimekirja lisatud pärast turuletulekujärgsete andmete ülevaatamist. Esinemissagedus on kindlaksmääratud 150 mg EPC uuringutes avatud bikalutamiidi rühmas ravi saanud patsientidel esinenud maksapuudulikkuse kõrvaltoimete esinemise järgi.
3. Samaaegne kastratsioon võib seda vähendada.
4. Tähelestatud eesnäärme vähi ravis kasutatavate LHRH agonistide ja antiandrogeensete ravimite farmakoepidemioloogilises uuringus. Risk näib olevat suurem, kui bikalutamiidi kasutatakse kombinatsioonis LHRH agonistidega; samas ei leidnud riski suurenemine tõestust, kui bikalutamiidi kasutati ainsa ravimina eesnäärme vähi ravis.
5. Kõrvaltoimete nimekirja lisatud pärast turuletulekujärgsete andmete ülevaatamist. Esinemissagedus on kindlaksmääratud 150 mg EPC uuringutes randomiseeritud raviperioodil teatatud interstitsiaalse pneumoonia juhtude järgi.

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise kohta inimestel andmed puuduvad. Kuna spetsiifiline antidoot puudub, peab ravi 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: hormoonide antagonistid ja sarnased ained, antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB03.

#### Toimemehhanism

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel ei esine muud endokriinset aktiivsust. Ta seondub androgeenireseptoritega, aktiveerimata geeniekspressiooni ning pärssides seega androgeenset stimulatsiooni. Selle pärssimisest tuleneb eesnäärme kasvaja taandareng. Kliiniliselt võib bikalutamiidi ärajätmisest tuleneda teatud patsiendirühmal antiandrogeeni 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 selle kohta, et toit mõjutaks kliiniliselt olulisel määral biosaadavust.

#### Jaotumine

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

#### Biotransformatsioon

S-enantiomeer eritub R-enantiomeeriga võrreldes organismist kiiresti, kusjuures viimase eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on ligikaudu 1 nädal.

Bikalutamiidi 50 mg tablettide igapäevasel manustamisel kumuleerub R-enantiomeeri plasmast ligikaudu 10 korda suuremas koguses, kuna selle poolväärtusaeg on pikk.

50 mg bikalutamiidi manustamisel ööpäevas on plasmast mõõdetud R-enantiomeeri püsiseisundi kontsentratsioon ligikaudu 9 mikrogrammi/ml. Püsiseisundis moodustab valdavalt aktiivne R-enantiomeer vereringes olevast kogu ühendist 99%.

#### Eritumine

Ühes kliinilises uuringus oli 150 mg R-bikalutamiidi saanud meestel ravimi keskmine kontsentratsioon spermas 4,9 mikrogrammi/ml. Naissoost partnerile seksuaalvahekorra ajal potentsiaalselt edasikanduva bikalutamiidi kogus on väike ja ekstrapolatsiooni alusel võib see olla võrdväärne ligikaudu 0,3 mikrogrammiga/kg. See kogus on väiksem, kui katseloomade järglastel muutuste indutseerimiseks vajalik.

#### 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 oksüdaasensüümide indutseerija loomadel. Nende toimetega on seotud sihtorganite muutused loomadel, sh tuumori induktsioon. Testikulaarne seemnejuhade atroofia on eeldatav antiandrogeenide klassile iseloomulik toime ja seda on täheldatud kõikidel uuritud loomaliikidel. 6 kuud kestnud uuringus rottidel taandus testikulaarne atroofia 4 kuud pärast annustamise lõpetamist. 12 kuud kestnud uuringus rottidel ei täheldatud taandumist 24 nädalat pärast annustamise lõpetamist. 12-kuulise korduvannustamise järel koertel (inimestel soovituslikust 50 mg raviannusest vastavalt ligi 7-kordses annuses) oli testikulaarse atroofia esinemissagedus pärast 6-kuulist taastumisperioodi ravimit saanud ja kontrollrühma koertel samasugune. Fertiilsuse uuringus rottidel 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:

laktoosmonohüdraat  
naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)  
povidoon K-30  
magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

hüpromelloos E 5  
makrogool 400  
titaandioksiid E171

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Tabletid on pakendatud PVC-PVdC/alumiiniumist blisterpakenditesse.  
Pakendis 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

615409

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.02.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.01.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2019