

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bicalutamide Kabi 50 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg bicalutamiidi.
INN. *Bicalutamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 88,93 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni valkjad ümmargused õhukese polümeerikattega kaksikkumerad 7 mm tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud „DB01“ ja teine küljel on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud eesnäärmevähki 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 bicalutamiidiga tuleb alustada vähemalt 3 päeva enne LHRH analoogiga ravi alustamist või samal ajal kirurgilise kastratsiooniga.

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

Maksakahjustus: kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib ravimi kuhjumine organismis suurendada (vt lõik 4.4).

Lapsed: bicalutamiid on lastele vastunäidustatud.

4.3 Vastunäidustused

Bicalutamiid on naistel ja lastel vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi peab alustama spetsialisti range järelevalve all.

Bikalutamiid metaboliseerub ulatuslikult maksas. Olemasolevate andmete kohaselt võib raske maksakahjustuste korral bikalutamiidi eritumine olla aeglasem ning see võib viia ravimi kuhjumiseni organismis. Seetõttu peab bikalutamiidi mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel kasutama ettevaatusega.

Maksakahjustuse tekke võimaluse tõttu tuleb kaaluda regulaarset maksafunktsiooni kontrollimist. Enamus muutusi bikalutamiidi kasutamisel tekivad eeldatavasti esimese 6 ravikuu jooksul.

Bikalutamiidi kasutamisel on harva täheldatud raskeid muutusi maksas ja maksapuudulikkust ning teatatud on ka surmajuhtudest (vt lõik 4.8). Kui muutused on rasked, tuleb bikalutamiidravi katkestada.

LHRH agoniste saavatel meestel on leitud glükoosi tolerantsuse vähenemist. See võib avalduda diabeedina või glükeemilise kontrolli kadumisenähtena olemasoleva diabeedi korral. Seetõttu tuleb kaaluda vereglükoosi väärtuste jälgimist patsientidel, kes saavad bikalutamiidi kombinatsioonis LHRH agonistidega.

On tõestatud, et bikalutamiid pärssib tsütokroom P450 (CYP 3A4), seega tuleb rakendada ettevaatust samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP 3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientidel, kellel QT-intervalli pikenedamine on anamneesis või esinevad selle riskitegurid ning patsientidel, kes samaaegselt kasutavad QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.5), peab arst enne ravi alustamist bikalutamiidiga hindama kasu-riski suhet, sh *Torsade de pointes* tüüpi arütmia tekkimise võimalust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

In vitro uuringutes on selgunud, et R-bikalutamiid on CYP3A4 inhibiitor, millel on nõrgem inhibeeriv toime ka CYP 2C9, 2C19 ja 2D6 suhtes.

Kliinilistes uuringutes, milles tsütokroom P450 (CYP) toime markerina kasutati antipüriini, ei leidnud tõendamist ravimite koostoimete potentsiaal bikalutamiidiga. Siiski, pärast manustamist koos bikalutamiidiga 28 päeva jooksul suurenes ekspositsioon midasolaamile (AUC) kuni 80%. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite puhul võib sellisel suurenemisel olla kliiniline tähendus. Seetõttu on vastunäidustatud samaaegne kasutamine terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidiga (vt lõik 4.3) ning tuleb rakendada ettevaatust bikalutamiidi samaaegsel manustamisel tsüklosporiini ja kaltsiumikanali blokaatoritega. Võib-olla on vajalik vähendada nende ravimite annust, eriti kui avaldub ravimi toime tugevnemine või kõrvaltoime. Pärast bikalutamiidiga ravi alustamist või lõpetamist on tsüklosporiini puhul soovitatav hoolikalt jälgida kontsentratsioone plasmas ja patsiendi kliinilist seisundit.

Tuleb rakendada ettevaatust, kui bikalutamiidi määratakse koos teiste ravimitega, mis võivad inhibeerida ravimi oksüdatsiooni, nt tsimetidiini ja ketokonasooliga. Selle tagajärjeks võib teoreetiliselt olla bikalutamiidi sisalduse suurenemine plasmas ja sellest tulenev kõrvaltoimete tugevnemine.

In vitro uuringud on näidanud, et bikalutamiid võib välja tõrjuda kumariini tüüpi antikoagulandi varfariini selle sidumiskohtadelt plasmavalkudel. Seetõttu on soovitatav, et kui bikalutamiidravi alustatakse patsientidel, kes juba saavad ravi kumariinitüüpi antikoagulantidega, siis jälgitakse hoolikalt protrombiini aega.

Kuna androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb hoolikalt kaaluda bikalutamiidi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või kutsuvad esile *Torsade de pointes* tüüpi arütmiaid, näiteks IA klassi (nagu kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nagu amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jt (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Bikalutamiid on naistele vastunäidustatud ja seda ei tohi anda rasedatele naistele ega imetavatele emadele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bikalutamiid ei kahjusta tõenäoliselt patsientide autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb märkida, et mõnikord võib esineda unisust. Patsiendid, kellel tekivad kõrvaltoimed, peavad rakendama ettevaatust.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Tabel 1 Kõrvaltoimete esinemissagedused

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	Suguiha vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus
	Sage	Unisus
Südame häired	Sage	Müokardiinfarkt (on teatatud surmajuhtudest) ⁴ , südamepuudulikkus ⁴
	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 ⁵ (on teatatud surmajuhtudest)
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu Kõhukinnisus Iiveldus

	Sage	Düspepsia Flatulents
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksatoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia ¹
	Harv	Maksapuudulikkus ² (on teatatud surmajuhtudest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Alopeetsia Hirsutism / juustekasvu taastumine Kuiv nahk Kihelus, lööve
	Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Günekomastia ja rinnanäärmete hellus ³
	Sage	Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia Tursed
	Sage	Valu rinnus
Uuringud	Sage	Kehakaalu suurenemine

¹ Muutused maksas on harva raskekujulised ning tihti mööduvad, lahenedes või paranedes ravi jätkudes või pärast ravi katkestamist.

² Lisatud kõrvaltoimete loetelusse pärast turuletulekujärgsete teadete analüüsi. Esinemissagedus on määratud 150 mg EPC uuringute avatud bikalutamiidi rühmas ravi saanud patsientidel teatatud maksapuudulikkuse juhtude alusel.

³ Saab vähendada samaaegse kastreerimise abil.

⁴ Täheledata farmakoepidemioloogilises uuringus LHRH agonistide ja antiandrogenidega, mida kasutati eesnäärmevähi raviks. 50 mg bikalutamiidi kasutamisel koos LHRH agonistidega täheldati riski suurenemist, kuid 150 mg bikalutamiidi kasutamisel monoterapijana eesnäärmevähi ravis riski suurenemist ei ilmnenud.

⁵ Lisatud kõrvaltoimete loetelusse pärast turuletulekujärgsete teadete analüüsi. Esinemissagedus on määratud 150 mg EPC uuringute juhuvalikuga raviperioodi jooksul teatatud intersitsiaalse pneumoonia juhtude alusel.

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

Puudub kogemus ravimi üleannustamisega inimestel. Spetsiifiline antidoot puudub; ravi peab olema sümptomaatiline. Dialüüs ei pruugi aidata, kuna bikalutamiid seondub tugevasti valkudega ning uriinis seda muutumatuna ei leidu. Näidustatud on üldine toetav ravi, sh eluliste näitajate pidev jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiandrogenid, ATC-kood: L02BB03.

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel puudub muu endokriinne toime. See seondub androgeeni retseptoritega ilma geen-ekspressiooni esile kutsumata ning pärsib seega androgeenset toimet. See pärssimine põhjustab eesnäärme kasvaja regressiooni. Kliiniliselt võib bikalutamiidravi katkestamine põhjustada mõnedel patsientidel antiandrogeense ravi ärajätusündroomi.

Bikalutamiid on ratsemaat, mille antiandrogeenne toime tuleneb peaaegu eranditult R-enantiomeerist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Bikalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Seniste teadmiste kohaselt ei mõjuta samaaegne toidu manustamine oluliselt ravimi biosaadavust.

Jaotumine

Bikalutamiid seondub tugevasti plasmavalkudega (ratsemaat 96%, R-enantiomeer >99%) ja metaboliseerub ulatuslikult (oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni kaudu). Metaboliidid erituvad neerude ja sapi kaudu ligikaudu võrdses koguses.

Biotransformatsioon

Erinevalt (R)-enantiomeerist, mille poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 1 nädal, eritatakse (S)-enantiomeer organismist kiiresti.

Bikalutamiidi igapäevasel manustamisel kuhjub R-enantiomeer plasmas oma pika poolväärtusaja tõttu ligikaudu 10-kordselt.

Bikalutamiidi 50 mg annuse igapäevasel manustamisel on (R)-enantiomeeri püsiv plasmakontsentratsioon ligikaudu 9 mikrogrammi/ml. Püsikontsentratsioonil moodustab ülekaalukalt aktiivne (R)-enantiomeer 99% kogu vereringes leiduvast enantiomeeride kogusest.

Eritumine

Kliinilises uuringus leiti, et R-bikalutamiidi 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 mikrogrammiga/kg. See kogus on väiksem loomkatsetes kindlakstehtud soovimatuid toimeid tekitavast kogusest.

Patsientide erirühmad

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bikalutamiid on tugevatoimeline antiandrogeen ja segafunktsiooniga oksüdaasensüümide indutseerija loomadel. Selle toimega on seotud sihtorganite muutused, sh kasvaja tekitamine loomadel. Neid prekliiniliste uuringute leidsid ei peeta kaugelearenenud eesnäärmevähiga haigete ravis oluliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Naatriumtärklisglükolaat tüüp A

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Povidoon K30
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Opadry valge Y-1-700, mis sisaldab:
Hüpromelloos 5 CP (E464)
Makrogool 400
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/alumiinium blister pakendi suurustes 14 (1 x 14), 28 (2 x 14), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10), 56 (4 x 14), 60 (6 x 10), 90 (9 x 10) ja 100 (10 x 10) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

728311

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.04.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2019