

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bicalutamide-Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg bicalutamiidi.

INN. *Bicalutamidum*

Abiaine: Üks tablett sisaldab 99,75 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kuni valkjaskaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud "BCL" ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud mehed, sh eakad

Üks tablett üks kord ööpäevas iga päev samal kellaajal (tavaliselt hommikul või õhtul).

Minimaalne ravi kestus on 2 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib bicalutamiid organismis kuhjuda (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid

Bicalutamiid on lastel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus bicalutamiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Bicalutamiid on vastunäidustatud naistel ja lastel (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 järevalve all.

Bikalutamiid metaboliseerub ulatuslikult maksas. Olemasolevate andmete põhjal võib raske maksakahjustusega patsientidel bikalutamiidi eritumine olla aeglasem, mis võib viia ravimi kuhjumiseni organismis. Seetõttu tuleb mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel bikalutamiidi kasutada ettevaatusega.

Võimalike muutuste tõttu maksas tuleb kaaluda regulaarset maksafunktsiooni kontrollimist. Enamik muutustest peaks ilmema bikalutamiidravi 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 bikalutamiidravi katkestada.

On tõestatud, et bikalutamiid inhibeerib tsütokroom P450 (CYP 3A4); seetõttu tuleb vastavalt rakendada ettevaatust, kui seda manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP 3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsientide puhul, kellel esineb haiguse objektiivne progresseerumine koos PSA tõusuga, tuleb kaaluda bikalutamiidravi lõpetamist.

Ravim sisaldab 105 mg laktoosmonohüdraati.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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 manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja ettevaatus on vajalik, kui samaaegselt määratakse tsüklosporiini ning kaltsiumikanali blokaatoreid. Nende ravimite kasutamisel, eriti ravimi toime tugevnemisel või kõrvaltoimete ilmnemisel, võib olla vajalik annuse vähendamine. Tsüklosporiini kasutamisel on soovitatav, et pärast bikalutamiidravi alustamist või katkestamist jälgitakse hoolikalt ravimite sisaldust plasmas ja patsiendi kliinilist seisundit.

Ettevaatus on vajalik bikalutamiidi manustamisel koos bikalutamiidi oksüdatsiooni inhibeerivate (st tsimetidiini ja ketokonasooli sisaldavate) ravimitega. 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. Seetõttu on soovitatav kumariini tüüpi antikoagulante kasutataval patsientidel bikalutamiidravi alguses sageli ja regulaarselt protrombiini aega jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Bikalutamiid on naistele vastunäidustatud; seetõttu ei tohi seda manustada raseduse ega rinnaga toitmise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bikalutamiid ei kahjusta tõenäoliselt patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb märkida, et aeg-ajalt võib esineda unisust. Mainitud nähtude ilmnemise korral tuleb rakendada ettevaatust.

4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus on kõrvaltoimed esitatud järgmiste esinemissageduste alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100, < 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); harv ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkus, angioödeem ja urtikaaria

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: söögiisu vähenemine

Psühhiaatrilised häired

Sage: libiido vähenemine, depressioon

Närvisüsteemi häired

Sage: peeringlus, unisus

Vaskulaarsed häired

Sage: kuumahood

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: interstiitsiaalne kopsuhaigus^a (teatatud on surmaga lõppenud juhtudest)

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, flatulents, iiveldus

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hepatotoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia^b

Harv: maksapuudulikkus^c (teatatud on surmaga lõppenud juhtudest)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: lööve

Sage: alopeetsia, hirsutism/karvakasvu taastumine, naha kuivus^d, kihelus

Neerude ja kuseteede häired

Sage: hematuria

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: günekomastia, rinnanäärmete valulikkus^e

Sage: erektsioonihäired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: astenia

Sage: valu rinnus, turse

Uuringud

Sage: kehakaalu suurenemine.

^a Kõrvaltoimete nimekirja lisatud pärast turuletulekujärgsete andmete ülevaatamist. Esinemissagedus on kindlaksmääratud 150 mg EPC uuringutes randomiseeritud raviperioodil teatatud interstitsiaalse pneumoonia juhtude järgi.

^b Maksafunktsiooni muutused on harva raskekujulised ja on sageli pöörduvad, lahenedes või paranedes ravi jätkudes või pärast ravi lõppu.

^c 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.

^d EPC uuringutes kasutatud kodeerimissüsteemi järgi, paigutati “kuiva naha” kõrvaltoime COSTART termini “lööve” alla. Seetõttu pole võimalik kindlaks teha 150 mg bikalutamiidi annuse puhul eraldi esinemissagedust, kuid eeldatavalt on see sarnane 50 mg annusega.

^e Enamikul patsientidest, kes said monoteeraapiat bikalutamiidi annusega 150 mg, esines günekomastia ja/või valu rinnanäärmetes. Kuni 5% uuringu patsientidest peeti valu hinnanguliselt tugevaks. Günekomastia ei pruugi pärast ravi lõpetamist iseeneslikult laheneda, eriti kui ravi oli pikaajaline.

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

Üleannustamisest inimesel ei ole teatatud. Puudub spetsiifiline antidoot ja üleannustamise ravi on sümptomaatiline. Dialüüs ei pruugi aidata, sest bikalutamiid seondub suurel määral valkudega ning seda ei ole leitud uriinis muutumatul kujul. Näidustatud on üldine toetav ravi, mille hulka kuulub eluliste näitajate sage jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiandrogeenid,
ATC-kood: L02BB03

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel puudub muu endokriinne aktiivsus. Ta seondub androgeeni retseptoritega, aktiveerimata geeniekspressiooni ning inhibeerib seega androgeenset stimulatsiooni. Inhibeerimine viib eesnäärmevähi regressioonini. Mõnedel patsientidel võib bikalutamiidravi lõpetamisel tekkida antiandrogeenne ärajätusündroom.

Bikalutamiid on ratsemaat, mille antiandrogeenne aktiivsus tuleneb peamiselt (R)-enantiomeerist. Bikalutamiid 150 mg ravi analüüsiti kombineeritult piirdunud (T1...T2, N0 või NX, M0) või lokaalselt kaugelearenenud (T3...T4, kõik N, M0; T1...T2, N+, M0) metastaseerumata eesnäärmevähiga 8113 patsiendil läbiviidud 3 platseebo-kontrollitud, topeltpimedat uuringu tulemuste põhjal, kus bikalutamiidi kasutati ainsa hormoonravina või radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi (eelkõige välise kiirega kiiritus) adjuvantravina. Keskmiselt 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne progresseerumine 27,4%-l kõigist bikalutamiidravi saanud patsientidest ja 30,7%-l kõigist platseebot saanud patsientidest.

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

Üldises elulemuses ei täheldatud keskmiselt 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul erinevust, suurem 22,9% (riski suhe = 0,99; 95% usalduspiir 0,91 kuni 1,09). Vaatamata sellele ilmnemise uuringu alagruppide analüüsil mõningad suundumused.

Andmed progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse kohta lokaalse kaugelearenenud haiguse korral on kokku võetud järgmistes tabelites:

Tabel 1

Progressioonivaba elulemus lokaalse kaugelearenenud haiguse korral ravi alamgruppide järgi

Analüüsi grupp	Juhud (%) bikalutamiidravi saanud patsientidel	Juhud (%) platseebot saanud patsientidel	Riski suhe (95% CI)
Jälgimine	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49...0,73)
Kiiritusravi	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40...0,78)
Radikaalne prostatektoomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61...0,91)

Tabel 2

Üldine elulemus lokaalse kaugelearenenud haiguse korral ravi alamgruppide järgi

Analüüsi grupp	Surmad (%) bikalutamiidravi saanud patsientidel	Surmad (%) platseebot saanud patsientidel	Riski suhe (95% CI)
Jälgimine	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66...1,01)
Kiiritusravi	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44...0,95)
Radikaalne prostatektoomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85...1,39)

Piirdunud haigusega patsientidel, kellele manustati ainult bikalutamiidi, ei olnud olulist erinevust progressioonivabas elulemuses. Nendel patsientidel ilmnemise ka kalduvus elulemuse langusele võrreldes platseeborühma patsientidega (riski suhe = 1,16; 95% CI 0,99 kuni 1,37). Selle tulemuse taustal ei peeta bikalutamiidi kasutamisel esinevat riski-kasu suhet sellele patsientide rühmale soodsaks.

Bikalutamiid 150 mg efektiivsust lokaalse kaugelearenenud metastaseerumata eesnäärmevähiga patsientidel, kellele oli näidustatud esmane hormoonravi, hinnati eraldi, kasutades kahe uuringu, milles osales 480 eelnevalt ravi mitte saanud metastaseerumata eesnäärmevähiga patsienti (M0), metaanalüüsi. Puudus oluline erinevus 150 mg bikalutamiidiga ravitud ja kastratsiooni läbi teinud patsientide elulemuses (riski suhe = 1,05 (CI=0,81...1,36), p=0,669) või ajas progressiooni (riski suhe = 1,20 (CI 0,96...1,51), p=0,107). Täheldati üldist suundumust elukvaliteedi paranemise suunas bikalutamiid 150 mg kasuks võrreldes kastratsiooniga; alamgrupid, kust sellised andmed saadi, olid oluliselt kõrgema seksuaaltungiga (p=0,029) ja kehalise vormiga (p=0,046).

Kokku 805-l varem ravi mitte saanud metastaseerunud eesnäärmevähiga patsiendil läbiviidud 2 kliinilise uuringu kombineeritud analüüs näitas, et üldise 43%-lise eeldatava suuremuse juures osutus elulemuse põhjal otsustades bikalutamiid vähem efektiivsemaks kui kastratsioon (riskisuhe =1,30 [usalduspiirid 1,04...1,65]). Keskmiselt 2-aastase elulemuse juures on hinnanguline erinevus 42 päeva.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bikalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Ei ole tõestatud, et samaaegne toidu manustamine mõjutab oluliselt bikalutamiidi biosaadavust.

Võrreldes (R)-enantiomeeriga elimineeritakse (S)-enantiomeer kiiresti. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu üks nädal.

Bikalutamiidi regulaarsel igapäevasel manustamisel on (R)-enantiomeeri plasmakontsentratsioon selle pika poolväärtusaja tõttu ligikaudu 10 korda suurem kui (S)-enantiomeeril.

Bikalutamiidi annuse juures 150 mg ööpäevas on (R)-enantiomeeri stabiilne plasmakontsentratsioon ligikaudu 22 mikrogrammi/ml. Stabiilse plasmakontsentratsiooni tagab 99% ulatuses aktiivne (ravitoime eest vastutav) (R)-enantiomeer.

(R)-enantiomeeri farmakokineetikat ei mõjuta vanus, neerukahjustus ega kerge kuni mõõdukas maksakahjustus. On näidatud, et raske maksakahjustuse korral langeb (R)-enantiomeeri elimineerimise kiirus plasmast.

Bikalutamiid seondub plasmavalkudega (ratsemaat 96%, (R)-enantiomeer rohkem kui 99%) ning metaboliseerub (oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni kaudu) olulisel määral: metaboliidid erituvad võrdses ulatuses sapi ja neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bikalutamiid on puhas ja tugevatoimeline androgeeni retseptori antagonist nii katseloomadel kui inimestel. Selle peamiseks sekundaarseks farmakoloogiliseks toimeks on erinevate funktsioonidega CYP₄₅₀-sõltuvate oksüdaaside indutseerimine maksas. Katseloomadel on märklaudorganite muutused selgelt seotud bikalutamiidi primaarse ja sekundaarse farmakoloogilise toimega ning selliste muutuste hulka kuuluvad androgeen-sõltuvate kudede taandareng, kilpnäärme, maksa ja Leydig'i rakkude hüperplaasiad ning neoplaasiad või kasvavad, häired meessoost järglaste seksuaalses diferentseerumises ja pöörduv viljatus isaloomadel. Genotoksilisuse uuringutes ei ole näidatud mutageenset potentsiaali. Kõiki loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimeid loetakse liigispetsiifilisteks ning kliinilistes tingimustes ei ole need inimese seisukohalt olulised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Kroskarmelloosnaatrium
Naatriumlaurüülsulfaat
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.

Pakendis 20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90 või 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.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

574008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.12.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014