

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

Täiskasvanud mehed, sh eakad

Annuseks on üks 50 mg tablett võetuna suukaudselt üks kord ööpäevas.

Lapsed ja noorukid

Bicalutamiid ei ole näidustatud lastele ega noorukitele.

Tabletid tuleb tervelt, koos vedelikuga alla neelata.

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

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsiendid ei vaja annuse korrigeerimist. Bicalutamiidi kasutamisega raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) kogemus puudub (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

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

4.3 Vastunäidustused

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

Bikalutamiidi ei tohi anda patsientidele, kelle puhul on täheldatud ülitundlikkusreaktsiooni toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 isikutel 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 kadumisena 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 galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosigalaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

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 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 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 kohast. Seega soovitatakse hoolikalt jälgida protrombiiniaega, kui patsientidel, kes saavad juba kumariini tüüpi antikoagulante, alustatakse bikalutamiidravi.

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	Bicalutamid Actavis 50 mg (+ LHRH analoog)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus, angioödem ja urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Liibido langus, depressioon
Südame häired	Sage	Müokardiinfarkt (teatatud on letaalistest lõpetest) ^a , südamepuudulikkus ^a
Närvisüsteemi häired	Väga sage Sage	Pearinglus Unisus
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^b (teatatud on letaalistest lõpetest)
Seedetrakti häired	Väga sage Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus Düspepsia, flatulents
Maksa ja sapiteede häired	Sage Harv	Hepatotoksilisus, kollatõbi, hüpertransaminaseemia ^c , Maksapuudulikkus ^d (teatatud on letaalistest lõpetest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Alopeetsia, hirsuitism/juuste tagasikasv, kuiv nahk, pruuritus, lööve
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Hematuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage Sage	Günekomastia ja rinnanäärmete tundlikkus ^e Erektilne düsfunktsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Sage	Asteenia, ödem Valu rinnus
Uuringud	Sage	Kehakaalu suurenemine

^a Ilmnunud eesnäärmevähi raviks kasutatud LHRH agonistide ja antiandrogenide farmakoepidemioloogilises uuringus. Risk võis olla tõusnud 50 mg bicalutamidi kasutamisel koos LHRH agonistidega, riski tõusu ei täheldatud 150 mg bicalutamidi kasutamisel monoravina eesnäärmevähi raviks.

^b Välja toodud kõrvaltoimena lähtuvalt turuletulekujärgetest andmetest. Esinemissagedus on määratud interstitsiaalse pneumoonia kõrvaltoimeteatistest randomiseeritud raviperioodil 150 mg EPC uuringutes.

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

- ^d Välja toodud kõrvaltoimena lähtuvalt turuletulekujärgsetest andmetest. Esinemissagedus on määratud maksapuudulikkuse kõrvaltoimetestatistest patsientidel, kes said teadlikult (*open-label*) bikalutamiidi 150 mg EPC uuringutes
- ^c Võib väheneda, kui toimub samaaegne kastratsioon.

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

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, tal ei esine muud endokriinset aktiivsust. Ta seondub androgeeni retseptoritega, aktiveerimata geeniekspressiooni ning pärsib seega androgeenset stimulatsiooni. Selle pärssimise tulemuseks on eesnäärme kasvaja taandareng. Kliinilisest seisukohast võib mõnedel patsientidel ravi lõpetamisel tekkida antiandrogeenne ärajätusündroom.

Bikalutamiid on ratsemaat, mille antiandrogeenne aktiivsus on peaaegu täielikult seotud (R)-enantiomeeriga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bikalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Puuduvad igasugused tõendid, et toit mõjutaks kliiniliselt olulisel määral biosaadavust.

(S)-enantiomeer puhastub organismist kiiresti, võrreldes (R)-enantiomeeriga, mille eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 1 nädal.

Bikalutamiidi regulaarsel igapäevasel manustamisel on (R)-enantiomeeri maksimaalne kontsentratsioon plasmas, võrreldes (S)-enantiomeeriga, ligikaudu 10-kordne, mis tuleneb selle pikemast eliminatsiooni poolväärtusajast.

Bikalutamiidi annuse juures 50 mg ööpäevas on R-enantiomeeri plasmakontsentratsioon ligikaudu 9 mikrogrammi/ml. Plasmas olevatest enantiomeeridest 99% moodustab R-enantiomeer, mis annab ka peamiselt toimet.

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

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. Pärast eritumist sapiga toimub glükuroniidide hüdrolyüs.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bikalutamiid on puhas ja tugevatoimeline androgeeni retseptori antagonist nii katseloomadel kui inimestel. Peamine sekundaarne farmakoloogiline toime on maksas CYP450-sõltuvate segafunktsiooniga oksüdaaside indutseerimine. Inimestel ei ole ensüüminduktsiooni täheldatud.

Loomadel on muutused sihtorganis selgelt seotud bikalutamiidi primaarse ja sekundaarse farmakoloogilise toimega. Nendeks muutusteks on androgeensõltuvate kudede taandareng, kilpnäärme, maksa ja Leydig'i rakkude hüperplaasiad ning neoplaasiad või kasvajakud, meessoost järglaste soolise diferentseerumise häire; isasloomade pöörduv viljatus. Genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud bikalutamiidil mingit mutageenset potentsiaali. Kõiki loomkatsetes ilmnenud kõrvaltoimeid on peetud liigispetsiifilisteks, kliinilistes tingimustes ei ole need inimese seisukohalt olulised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon
Povidoon K-29/32
Magneesiumstearaat
Naatriumlaurylsulfaat

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

Ravimiametis kinnitatud juunis 2012