

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud mehed, sh eakad

150 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas, alati samal ajal (tavaliselt hommikul või õhtul).

Lapsed ja noorukid

Bicalutamiid ei ole näidustatud lastele ega noorukitele.

Tabletid tuleb neelata tervelt koos vedelikuga.

Minimaalne raviperiood on 2 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik. Bicalutamiidi kasutamise kohta raske neerukahjustusega haigetel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) puuduvad kogemused (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib ravim organismis kuhjuda (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

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

Bikalutamiidi ei tohi anda patsientidele, kellel on ilmnunud ülitundlikkusreaktsioone toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 järeelvalve 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 hepaatilisi 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).

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

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 bicalutamidi määramisel koos ravimi oksüdatsiooni inhibeerivate ravimitega, nagu tsimetidiin ja ketokonasool. Selle tagajärjel võib suurendada bicalutamidi kontsentratsioon plasmas, mis võib teoreetiliselt tugevdada kõrvaltoimeid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Bicalutamid on naistele vastunäidustatud ning seda ei tohi anda rasedatele või imetavatele emadele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bicalutamid 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	Bicalutamid Actavis 150 mg (monoteraapia)
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
Vaskulaarsed häired	Sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a (teatatud on letaalsetest lõpetest)
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, flatulents, iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus, kollatõbi, hüpertransaminaseemia ^c , Maksapuudulikkus ^d (teatatud on letaalsetest lõpetest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
	Sage	Alopeetsia, hirsuitism/juuste tagasikasv, kuiv nahk ^d , pruuritus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Günekomastia ja rinnanäärmete tundlikkus ^e
	Sage	Erektiilne düsfunktsioon

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Sage	Asteenia Valu rinnus, ödeem
Uuringud	Sage	Kehakaalu suurenemine

- ^a Välja toodud kõrvaltoimena lähtuvalt turuletulekujärgsetest andmetest. Esinemissagedus on määratud interstitsiaalse pneumoonia kõrvaltoimeteatistest randomiseeritud raviperioodil 150 mg EPC uuringutes.
- ^b Maksa muutused on harva rasked ning on sageli olnud ajutised, iseenesest lahenevad või paranenud kas ravi jätkumisel või pärast ravi lõpetamist.
- ^c Välja toodud kõrvaltoimena lähtuvalt turuletulekujärgsetest andmetest. Esinemissagedus on määratud maksapuudulikkuse kõrvaltoimeteatistest patsientidel, kes said teadlikult (*open-label*) bikalutamiidi 150 mg EPC uuringutes
- ^d 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
- ^e Enamusel patsientidest, kellele manustati bikalutamiidi 150 mg monoteeraapiana, 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.

Tähelepanu: 50 mg bikalutamiidi samaaegset kasutamist LHRH analoogidega on seostatud südamepuudulikkuse ja müokardiinfarkti esinemisega.

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, millel puudub muu endokriinne toime. Ta seondub androgeeni retseptoritega ilma geen-ekspressiooni esile kutsumata ning seega androgeenset toimet pärssides. Selline inhibeerimine omakorda põhjustab eesnäärme kasvaja regressiooni. Ravi katkestamine võib põhjustada mõnedel patsientidel antiandrogeense ärajätusündroomi.

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

Bikalutamiid 150 mg ravi analüüsi kombineeritult lokaalse (T1...T2, N0 või NX, M0) või lokaalselt kaugelearenenud (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 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne süvenemine bikalutamiidi ja platseebo rühmas vastavalt 27,4% ja 30,7%.

Objektiivse haiguse süvenemise ohu vähenemist täheldati enamikes patsientide gruppides, kuid enim ilmnes 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 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul 22,9%-lise suremuse korral (riski suhe = 0,99; 95% [CI 0,91 kuni 1,09]). Vaatamata sellele ilmnedid mõningad kalduvused uuritavate alagruppide analüüsid.

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

Tabel 2: Progressioonivaba elulemus lokaalselt kaugelarenenud haigusega patsientide alagrups

Analüüsi grupp	Juhud (%) bikalutamiidi saanud patsientide hulgas	Juhud (%) platseebogrups	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 3: Üldine elulemus lokaalselt kaugelarenenud haigusega patsientide alagrups

Analüüsi grupp	Suremus (%) bikalutamiidi saanud patsientide hulgas	Suremus (%) platseebogrups	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)

Ainult bikalutamiidi saanud lokaalselt kaugelarenenud haigusega patsientide seas progressioonivaba elulemuse aeg ei olnud erinev. Nende patsientide hulgas oli ka suund elulemuse vähenemisele võrreldes platseebogrups patsientidega (HR=1,16; 95% CI 0,99...1,37). Sellest lähtuvalt on bikalutamiidi kasu/riski profiil selline, et seda ravimit antud grupi patsientidel kasutada ei soovitata.

Bikalutamiidi 150 mg efektiivsust lokaalselt kaugelarenenud metastaseerumata eesnäärmevähiga patsientidel, kellele oli näidustatud esmane hormoonravi, hinnati eraldi, kasutades kahe uuringu metaanalüüsi, milles osales 480 eelnevalt ravimata metastaseerumata (M0) eesnäärmevähiga patsienti. Bikalutamiidi 150 mg ravi saanud grupil ja kastreritute grupil ei esinenud märkimisväärseid erinevusi elulemuse osas (riski suhe = 1,05 [CI 0,81...1,36]) või süvenemise intervalli osas (HR = 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 ravimata metastaseerunud eesnäärmevähiga patsiendil läbiviidud kahe kliinilise uuringu kombineeritud analüüs näitas, et üldise 43%-lise eeldatava suremuse juures osutus elulemuse põhjal otsustades bikalutamiid 150 mg vähem efektiivsemaks kui kastratsioon (riskisuhe =1,30 [CI 1,04...1,65]). Keskmiselt kaheaastase elulemuse juures on hinnanguline erinevus 42 päeva.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Pärast bikalutamiidi pikaajalist kasutamist on (R)-enantiomeeri kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 10-korda kõrgem, võrreldes bikalutamiidi 50 mg ühekordse manustamise järgselt tekkiva kontsentratsiooniga.

Bikalutamiidi 150 mg annuse igapäevasel manustamisel on (R)-enantiomeeri tasakaalukontsentratsioon plasmas ligikaudu 22 mikrogrammi/ml. Tasakaalutingimustes plasmas olevatest enantiomeeridest 99% moodustab R-enantiomeer, mis annab ka peamiselt toimet.

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

Bikalutamiid seondub suurel määral plasmavalkudega (ratsemaat 96%, R-bikalutamiid 99,6%) ja metaboliseerub ulatuslikult (peamiselt oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni kaudu): metaboliidid erituvad enam-vähem võrdses kogustes neerude ja sapi kaudu. Glükuroniidide hüdroolüüs toimub pärast eritumist sapiga.

Kliinilises uuringus leiti, et (R)-enantiomeeri keskmine kontsentratsioon 150 mg bikalutamiidi saavate meeste seemnevedelikus oli 4,9 mikrogrammi/ml. Bikalutamiidi kogus, mis suguühete 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.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bikalutamiid on puhas ja tugevatoimeline androgeeni retseptori antagonist nii katseloomadel kui inimestel. Peamine sekundaarne farmakoloogiline toime on CYP450 sõltuvate segatüüpi funktsiooniga oksüdaaside indutseerimine maksas. Vastava ensüümi indutseerimist inimestel ei ole täheldatud. Sihtorganite muutused, sh kasvaja indutseerimine (Leydig'i rakkudes, kilpnäärmes, maksas) loomadel, on otseselt seotud bikalutamiidi primaarse ja sekundaarse farmakoloogilise toimega. Ensüümi indutseerimist ei ole inimestel täheldatud ja kirjeldatud kõrvaltoimeid ei peeta eesnäärmevähiga haigete ravis kliiniliselt oluliseks. Seemnejuhade atroofia on eeldatav antiandrogeenide 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. Genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud bikalutamiidil mingit mutageenset potentsiaali.

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

Ravimiametis kinnitatud juunis 2012