

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zarmol 50mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Zarmol 150mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

50mg: Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg bicalutamide.

150mg: Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg bicalutamide.

Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Λευκά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Zarmol 50mg: Αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με θεραπεία με LHRH ανάλογα ή χειρουργικό ευνουχισμό.

Zarmol 150mg: Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (T3-T4, οποιαδήποτε N, MO; T1-T2, N+, MO) το Zarmol 150mg ενδείκνυται ως άμεση θεραπεία χορηγούμενο είτε μόνο του είτε συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία (βλ. λήμμα 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Το Zarmol 150mg ενδείκνυται επίσης για την αντιμετώπιση ασθενών με τοπικά προχωρημένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, στους οποίους ο χειρουργικός ευνουχισμός ή άλλη ιατρική παρέμβαση δεν θεωρούνται κατάλληλοι, ούτε αποδεκτοί χειρισμοί.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χρήσης

**Zarmol 50mg:** *Ενήλικες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:*

Ένα δισκίο των 50mg μια φορά την ημέρα. Η θεραπεία με 50mg πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με LHRH ανάλογο ή μαζί με χειρουργικό ευνουχισμό.

**Zarmol 150mg:** *Ενήλικες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:*

Η δοσολογία είναι ένα δισκίο των 150 mg, λαμβανόμενο από το στόμα μία φορά τη ημέρα.

Το Zarmol 150 mg πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς για δύο τουλάχιστον χρόνια εκτός εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία εξέλιξης της νόσου.

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

*Ηπατική ανεπάρκεια:* Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Αυξημένη συσσώρευση του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. λήμμα 4.4).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Zarmol αντενδείκνυται στις γυναίκες και τα παιδιά.

Το Zarmol δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του Zarmol με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπρίδη (βλ. λήμμα 4.5).

#### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η bicalutamide μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αποβολή της μπορεί να είναι βραδύτερη σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συσσώρευση της bicalutamide. Επομένως το Zarmol πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ηπατικών μεταβολών θα πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Τα περισσότερα περιστατικά αναμένεται να εμφανισθούν στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας με Zarmol .

Σοβαρές ηπατικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σπάνια με το Zarmol (βλ. 4.8). Η θεραπεία με Zarmol θα πρέπει να διακοπεί εάν οι αλλαγές είναι σοβαρές.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν αντικειμενικώς εξέλιξη της νόσου, που συνοδεύεται από αυξημένη τιμή PSA, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Zarmol.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχορηγείται η bicalutamide με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4 (βλ. λήμματα 4.3 και 4.5), καθώς έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος P450 (CYP 3A4).

Οι ασθενείς με ευαισθησία στη λακτόζη, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι το προϊόν αυτό περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η R-bicalutamide είναι αναστολέας του CYP 3A4, με μικρότερο ανασταλτικό αποτελεσμα στη δραστηριότητα των CYP 2C9, 2C19 και 2D6. Μολονότι στις κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η αντιπυρίνη σαν δείκτης της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν παρατηρήθηκε πιθανή αλληλεπίδραση του Zarmol με κάποιο φάρμακο, η μέση έκθεση της μιδαζολάμης (AUC) αυξήθηκε μέχρι 80%, μετά από συγχορήγηση με Zarmol για 28 ημέρες. Για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος μία τέτοια αύξηση θα μπορούσε να έχει σημασία. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και σιζαπρίδη και απαιτείται προσοχή όταν συγχορηγείται το Zarmol με ουσίες όπως κυκλοσπορίνη και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δοσολογίας για τα φάρμακα αυτά, ειδικότερα αν υπάρχει ένδειξη ενίσχυσης του

αποτελέσματος ή αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για την κυκλοσπορίνη συνιστάται, μετά την έναρξη ή την διακοπή της θεραπείας με Zarmol, να ελέγχονται προσεκτικά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η κλινική κατάσταση.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Zarmol μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να αναστείλλουν την οξείδωση του φαρμάκου π.χ. σιμετιδίνη και κετοκοναζόλη. Θεωρητικά, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις της bicalutamide στο πλάσμα, που θα μπορούσαν ίσως να οδηγήσουν σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η bicalutamide μπορεί να εκτοπίσει το κουμαρινικό αντιπηκτικό, βαρφαρίνη, από τις θέσεις σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες. Συνιστάται επομένως, στις περιπτώσεις που χορηγείται Zarmol σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κουμαρινικά αντιπηκτικά, να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Η bicalutamide αντενδείκνυται στις γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ή σε γυναίκες που θηλάζουν.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zarmol θεωρείται απίθανο να επιδράσει αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, για όσους χρησιμοποιούν Zarmol 50 mg πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι σποραδικά μπορεί να παρατηρηθεί υπνηλία. Ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια επίδραση πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Zarmol 50 mg:

Το Zarmol 50 mg γενικά έχει εμφανιστεί καλά ανεκτό με λίγες αποσύρσεις λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών.

##### Πίνακας 1: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνότητα	Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Πολύ συχνές (≥10%)	Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Γενικές διαταραχές	Ευαισθησία μαστού <sup>1</sup> Γυναικομαστία <sup>1</sup> Εξάψεις <sup>1</sup>
Συχνές (≥1% και <10%)	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Γενικές διαταραχές	Διάρροια Ναυτία Ηπατικές αλλαγές (αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, ίκτερος) <sup>2</sup> Αδυναμία Κνησμός
Όχι συχνές (≥0.1% και <1%)	Διαταραχές του ανοσοποιητικού	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας,

	συστήματος	συμπεριλαμβανομένου αγγειοσπασμού και κνίδωσης
	Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Σπάνιες ( $\geq 0.01\%$ και $< 0.1\%$ )	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Έμετος
	Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηροδερμία

<sup>1</sup> Μπορεί να μειωθούν με σύγχρονη ορχεκτομή

<sup>2</sup> Οι ηπατικές αλλαγές ήταν συχνά παροδικές και αναστέλλονταν ή βελτιώνονταν με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της (βλέπε λήμμα 4.4)

Πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν bicalutamide παρατηρήθηκε ηπατική ανεπάρκεια, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιατή σχέση με βεβαιότητα. Περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται κατά την κρίση του γιατρού.

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί καρδιαγγειακές επιδράσεις όπως στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων επιμηκύνσεων των διαστημάτων PR και QT, αρρυθμίες και μη συγκεκριμένες αλλαγές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Σπάνια έχει αναφερθεί θρομβοκυτοπενία.

Επιπλέον, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες κατά τη διάρκεια θεραπείας με Zarmol 50 mg και ένα LHRH ανάλογο (ως πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατά τη γνώμη των κλινικών ερευνητών, με συχνότητα 1%). Δεν έχει αποδειχθεί αιτιατή σχέση αυτών των ενεργειών με τη φαρμακευτική αγωγή και μερικές από τις ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι αυτές που συνήθως εμφανίζονται σε ηλικιωμένους ασθενείς:

**Καρδιαγγειακό σύστημα:** Καρδιακή ανεπάρκεια.

**Γαστρεντερικό σύστημα:** Ανορεξία, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός.

**Κεντρικό νευρικό σύστημα:** Ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη libido.

**Ουρογεννητικό σύστημα:** Ανικανότητα, νυκτουρία.

Αίμα: Αναιμία.

**Δέρμα & εξαρτήματα αυτού:** Αλωπεκία, εξάνθημα, εφίδρωση, δασυτριχισμός.

**Μεταβολισμός & διατροφή:** Σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, οίδημα, αύξηση βάρους, απώλεια βάρους.

**Ολοκλήρου του σώματος:** Γαστρικός πόνος, θωρακικός πόνος, πονοκέφαλος, πόνος, πυελικός πόνος, ρίγη.

### Zarmol 150 mg:

Η φαρμακολογική δράση της bicalutamide μπορεί να προκαλέσει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σ' αυτές περιλαμβάνονται οι παρακάτω:

*Πολύ συχνές (> 10%):* Γυναικομαστία, ευαισθησία των μαστών. Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν Zarmol 150 mg ως μονοθεραπεία, εμφάνισαν γυναικομαστία και/ή μαστοδυνία. Στις μελέτες τα συμπτώματα αυτά θεωρήθηκαν ως σοβαρά σε ποσοστό έως και 5% ασθενών. Η γυναικομαστία πιθανώς να μην υποχωρεί αυτόματα μετά την διακοπή της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη θεραπεία.

*Συνήθεις ή συχνές ( $\geq 1\%$  και  $< 10\%$ ):* Εξάψεις, κνησμός, αδυναμία, αλωπεκία, επανα-τριχοφυΐα, ξηροδερμία, μείωση της libido, ναυτία, ανικανότητα και αύξηση του σωματικού βάρους.

*Ασυνήθεις ή μη συχνές ( $\geq 0,1\%$  έως  $< 1\%$ ):* Κοιλιακό άλγος, κατάθλιψη, δυσπεψία, αιματοουρία **και διάμεση πνευμονοπάθεια.**

### **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος και κνίδωσης.**

Ηπατικές μεταβολές (αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, χολόσταση και ίκτερος), οι οποίες είναι σπάνια σοβαρές. Οι αλλαγές αυτές ήταν συχνά παροδικές και αναστέλλονταν ή βελτιώνονταν με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά την διακοπή της. Πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν bicalutamide παρατηρήθηκε ηπατική ανεπάρκεια, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιατή σχέση με βεβαιότητα. Περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται κατά την κρίση του γιατρού (βλέπε λήμμα 4.4)

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Η αιμοδιύλιση μπορεί να μη βοηθήσει, καθώς η bicalutamide συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και δεν ανευρίσκεται αναλλοίωτη στα ούρα. Συνιστάται γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένου συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Αντιανδρογόνο, κωδικός ATC L02 B B03.

Η bicalutamide είναι ένα μη-στεροειδές αντιανδρογόνο, χωρίς άλλη ενδοκρινική δράση. Συνδέεται με τους φυσιολογικούς (ανεπηρέαστους- wild type) υποδοχείς των ανδρογόνων χωρίς να ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και επομένως να αναστέλλει την διέγερση των ανδρογόνων. Η αναστολή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση των προστατικών όγκων. Κλινικά, σε μια ομάδα ασθενών, η διακοπή της θεραπείας με Zarmol μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του «συνδρόμου στέρησης αντιανδρογόνων».

**Zarmol 150 mg:**

Το Zarmol 150 mg ως θεραπεία για ασθενείς με εντοπισμένο (T1-T2, No ή Nx, M0) ή τοπικά προχωρημένο (T3-T4, οποιαδήποτε N, M0; N+,M0) μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη μελετήθηκε σε μια συνδυασμένη ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών σε 8113 ασθενείς, στους οποίους το φάρμακο χορηγήθηκε ως άμεση ορμονική θεραπεία ή συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία. Σε διάστημα 7,4 ετών κατά μέσο όρο παρακολούθησης των ασθενών, παρατηρήθηκε αντικειμενική εξέλιξη της νόσου στο 27,4% και 30,7% του συνόλου των ασθενών, που έλαβαν Zarmol ή εικονικό φάρμακο αντίστοιχα.

Στην υπο-ομάδα των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν αντιμετωπίστηκαν με ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία, η χορήγηση Zarmol 150mg ως άμεση θεραπεία μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου (πηλίκιο κινδύνου HR=0,60; 95% CI 0,49 έως 0,73).

Μια στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκε επίσης στην υποομάδα των ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο που έλαβαν Zarmol 150mg συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία (HR=0,69; 95% CI 0,58 έως 0,82). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο.

Μείωση του κινδύνου αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκε στις περισσότερες ομάδες ασθενών, ήταν όμως πιο έκδηλη στους ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Επομένως ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει ότι η βέλτιστη ιατρική πρακτική για έναν ασθενή με χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, ιδιαιτέρως κατά τη συμπληρωματική θεραπεία μετά από ριζική προστατεκτομή, είναι να αναβληθεί η ορμονική θεραπεία, έως ότου εμφανισθούν σημεία εξέλιξης της νόσου.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική επιβίωση στα 7,4 χρόνια (μέσος χρόνος παρακολούθησης) με θνησιμότητα 22,9 % (HR=0,99, 95% CI 0,91 έως 1,09). Εντούτοις, παρατηρήθηκε κάποιες τάσεις κατά τις αναλύσεις των υπό έρευνα υποομάδων ασθενών:

- Στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο που έλαβαν Zarmol ως μονοθεραπεία υπήρχε μια τάση προς την μειωμένη επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν placebo (HR=1,16; 95% CI 0,99 έως 1,37). Σε σχέση με αυτό το προφίλ ωφέλειας-κινδύνου για τη χρήση του Zarmol σε αυτούς τους ασθενείς δεν θεωρείται ευνοϊκό.
- Στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο που ελάμβαναν Zarmol ως μονοθεραπεία, υπήρχε μια τάση προς την μειωμένη επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν placebo (HR=0,81; 95% CI 0,66 έως 1,01).

Στοιχεία για την επιβίωση χωρίς επιδείνωση καθώς και για την συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο παρουσιάζονται συνοπτικά στους ακόλουθους πίνακες:

Επιβίωση χωρίς επιδείνωση σε τοπικά προχωρημένη νόσο ανά υποομάδα θεραπείας

Πληθυσμός ανάλυσης	Περιστατικά (%) στους ασθενείς με Zarmol	Περιστατικά (%) στους ασθενείς με placebo	Πηλίκo κινδύνου (95% CI)
Προσεκτικά παρακολούθηση	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 έως 0,73)
Ακτινοθεραπεία	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 έως 0,78)
Ριζική προστατεκτομή	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 έως 0,91)

Συνολική επιβίωση σε τοπικά προχωρημένη νόσο ανά υποομάδα θεραπείας

Πληθυσμός ανάλυσης	Θάνατοι (%) στους ασθενείς με Zarmol	Θάνατοι (%) στους ασθενείς με placebo	Πηλίκo κινδύνου (95% CI)
Προσεκτικά παρακολούθηση	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 έως 1,01)
Ακτινοθεραπεία	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 έως 0,95)
Ριζική προστατεκτομή	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 έως 1,39)

Σε ένα άλλο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών, η αποτελεσματικότητα του Zarmol 150 mg για την αντιμετώπιση ασθενών με τοπικά προχωρημένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, στους οποίους ενδείκνυται άμεση ορμονική θεραπεία, αποδείχθηκε σε μια συνδυασμένη ανάλυση στοιχείων από 2 μελέτες με 480 ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, με ποσοστό θνησιμότητας 56% και μέση περίοδο παρακολούθησης 6,3 χρόνια, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επιβίωση, ανάμεσα στη θεραπεία με Zarmol και τον ευνουχισμό (hazard ratio=1,05 [CI 0,81 έως 1,36]). Εντούτοις, η ισοδυναμία των δυο θεραπειών δεν μπορεί να συναχθεί στατιστικά.

Σε μια συνδυασμένη ανάλυση στοιχείων από δυο μελέτες με 805 ασθενείς με μεταστατική νόσο, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία προηγουμένως, με ποσοστό θνησιμότητας 43%, το Zarmol 150 mg αποδείχθηκε ότι ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από τον ευνουχισμό, ως προς την επιβίωση (hazard ratio=1,30 [CI 1,04 έως 1,65]), με μια αριθμητική διαφορά στον υπολογισθέντα χρόνο έως το θάνατο 42 ημέρες (6 εβδομάδες) σε σχέση με μέσο χρόνο επιβίωσης 2 ετών.

Η bicalutamide είναι ρακεμική ένωση και η αντι-ανδρογονική της δράση εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο (R)-εναντιομερές.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απορρόφηση της bicalutamide είναι καλή μετά τη χορήγηση από το στόμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία κάποιας κλινικά σημαντικής επίδρασης της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα.

Το (S)-εναντιομερές αποβάλλεται ταχέως σε σχέση με το (R)-εναντιομερές, το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 εβδομάδα.

Σε καθημερινή χορήγηση Zarmol 50mg το (R)-εναντιομερές συσσωρεύεται περίπου 10 φορές στο πλάσμα σε σχέση με τα επίπεδα που προκύπτουν μετά από εφάπαξ χορήγηση, ως αποτέλεσμα του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του,

ενώ σε καθημερινή χορήγηση Zarmol 150 mg, το (R)-εναντιομερές συσσωρεύεται περίπου 10 φορές στο πλάσμα, ως αποτέλεσμα της μεγάλης ημίσειας ζωής του.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 9 µg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρούνται για το (R)-εναντιομερές, κατά τη χορήγηση δόσεων 50 mg Zarmol ημερησίως. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 22 µg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρούνται για το (R)-εναντιομερές, κατά τη χορήγηση δόσεων 150 mg Zarmol ημερησίως. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση το υπερισχύον δραστικό (R)-εναντιομερές αποτελεί το 99% του συνόλου των κυκλοφορούντων εναντιομερών.

Η φαρμακοκινητική του (R)-εναντιομερούς δεν επηρεάζεται από την ηλικία, τη νεφρική ανεπάρκεια ή την ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία στα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το (R)-εναντιομερές αποβάλλεται βραδύτερα στο πλάσμα.

Η bicalutamide συνδέεται σε υψηλό ποσοτό με τις πρωτεΐνες (το ρακεμικό μίγμα σε ποσοτό 96%, το (R)-εναντιομερές σε ποσοτό >99%) και μεταβολίζεται εκτεταμένα (μέσω οξείδωσης και μετατροπής σε γλυκουρονίδια). Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται μέσω των νεφρών και της χολής σε περίπου ίδια ποσοστά.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Η bicalutamide είναι ένα ισχυρό αντιανδρογόνο και επαγωγέας μικτής δράσης των οξειδασών στα ζώα. Αλλαγές στα όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένης της πρόκλησης όγκων στα ζώα (κύτταρα Leydig, θυρεοειδής αδένας, ήπαρ), σχετίζονται με αυτές τις ενέργειες. Δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο ενζυμική επαγωγή και κανένα από τα ευρήματα αυτά δεν θεωρείται ότι έχει σχέση με τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του προστάτη.

Η ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων είναι μια αναμενόμενη επίδραση της ομάδας των αντιανδρογόνων και έχει παρατηρηθεί σε όλα τα είδη που έχουν μελετηθεί. Μετά από μια μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους με επαναλαμβανόμενη χορήγηση για το διάστημα 12 μηνών, η ολική αντιστροφή της ατροφίας των όρχεων επήλθε μετά από 24 εβδομάδες, παρότι η λειτουργική αντιστροφή ήταν εμφανής σε μελέτες αναπαραγωγής 7 εβδομάδες μετά το τέλος μιας περιόδου χορήγησης 11 εβδομάδων. Θα πρέπει να αναμένεται μια περίοδος υπογονιμότητας ή στειρότητας στον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Το Zarmol περιέχει τα ακόλουθα έκδοχα:

Lactose monohydrate, Polyvidone, Crospovidone, Sodium lauryl sulphate, Magnesium stearate. Επικάλυψη: Lactose monohydrate, Titanium dioxide E 171, (CI 77891), Hypromellose, Macrogol (PEG)4000.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.



**6.3 Διάρκεια ζωής**  
3 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**  
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**  
Κουτί με blisters από PVC/φύλλο αλουμινίου, που αποτελείται από λωρίδες των 5, 10 και 14 δισκίων που δίνουν συσκευασίες των 10, 20, 30, 40, 50, 80, 90, 100, 200 ή 14, 28, 56, 84, 140 και 280 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**  
Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
DEMO ABEE, 21ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρυονέρι. Τηλ.: 210 81 61 802, Φαξ: 210 81 61 587.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
Zarmol 50 mg: 17380/05-03-2009  
Zarmol 150 mg: 17381/05-03-2009

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
16-10-2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**