

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BIKALEN® 50mg

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg bicalutamide.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει 60.44 mg lactose monohydrate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παρ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Λευκά, σφαιρικά, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη BCM 50.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με θεραπεία με ανάλογο ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH) ή χειρουργική αφαίρεση των όρχεων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών

Η δοσολογία είναι 1 δισκίο των 50 mg μία φορά την ημέρα με από του στόματος χορήγηση.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρού.

Η θεραπεία με BIKALEN 50mg πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με ένα ανάλογο LHRH ή ταυτόχρονα με την χειρουργική αφαίρεση των όρχεων.

Παιδιά και έφηβοι

Το bicalutamide δεν ενδείκνυται στα παιδιά και στους εφήβους.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση bicalutamide σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παρ. 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια

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

4.3 Αντενδείξεις

Το bicalutamide δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει αντίδραση υπερευαισθησίας στη χρήση του.

Το bicalutamide αντενδείκνυται στις γυναίκες και τα παιδιά.

Συγχορήγηση τερφεναδίνης, αστεμιζόλης ή σιζαπριδής με bicalutamide αντενδείκνυται (βλ. παρ. 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται υπό την άμεση επίβλεψη ειδικού.

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

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ηπατικές βλάβες με το bicalutamide (βλ. παρ. 4.8). Η θεραπεία με bicalutamide θα πρέπει να διακοπεί εάν οι ηπατικές μεταβολές είναι σοβαρές.

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας προκειμένου να διαπιστωθούν πιθανές μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας. Στην πλειοψηφία τους οι μεταβολές στην ηπατική λειτουργία αναμένεται να εμφανισθούν μέσα στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας με bicalutamide.

Μείωση στην ανοχή της γλυκόζης έχει παρατηρηθεί σε άνδρες που λάμβαναν LHRH αγωνιστές. Αυτό μπορεί να εκδηλώνεται ως διαβήτης ή ως απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου σε αυτούς με προϋπάρχοντα διαβήτη. Ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρακολούθηση των τιμών της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς που λαμβάνουν bicalutamide σε συνδυασμό με LHRH αγωνιστές.

Το bicalutamide έχει φανεί να αναστέλλει το Κυτόχρωμα P450 (CYP 3A4), ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή όταν το bicalutamide συγχωρηγείται με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4, (βλ. παρ. 4.3 και 4.5).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με Lapp ανεπάρκεια λακτάσης, ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης
Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοδυναμικών ή φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του bicalutamide και των αναλόγων LHRH.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το R-εναντιομερές της bicalutamide είναι αναστολέας του CYP 3A4 με μικρότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα στη δραστηριότητα των CYP 2C9, 2C19 και 2D6.

Μολονότι κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούσαν αντιπυρίνη ως δείκτη της δραστηριότητας του Κυτοχρώματος P450 (CYP), δεν έδειξαν στοιχεία αλληλεπίδρασης του bicalutamide με άλλο φάρμακο, η μέση έκθεση της μιδαζολάμης (AUC) αυξήθηκε έως και 80% μετά από συγχωρήγηση με bicalutamide για 28 ημέρες.

Για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος τέτοια αύξηση μπορεί να συσχετίζεται. Έτσι, η συγχωρήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και σιζαπρίδη αντενδείκνυται (βλ. παρ. 4.3.) και απαιτείται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση bicalutamide με ουσίες όπως η κυκλοσπορίνη και οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσολογίας για τα φάρμακα αυτά, ειδικότερα αν υπάρχει ένδειξη ενίσχυσης του αποτελέσματος ή αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για την κυκλοσπορίνη συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα και η κλινική κατάσταση του ασθενούς, μετά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με bicalutamide.

Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται bicalutamide με άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να αναστέλλουν οξειδωση του φαρμάκου, π.χ. σιμετιδίνη και κετοκοναζόλη. Στη θεωρία, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις bicalutamide στο πλάσμα, που θα μπορούσαν θεωρητικά να οδηγήσουν σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το bicalutamide μπορεί να εκτοπίσει το κουμαρινικό αντιπηκτικό βαρφαρίνη, από τις θέσεις σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες. Συνιστάται επομένως, εάν γίνεται έναρξη χορήγησης bicalutamide σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κουμαρινικά αντιπηκτικά, να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το bicalutamide αντενδείκνυται στις γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους και θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το bicalutamide είναι μάλλον απίθανο να βλάψει την ικανότητα των ασθενών να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί υπνηλία. Ασθενείς που εμφανίζουν τέτοιες επιδράσεις πρέπει να προσέχουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε αυτήν την παράγραφο οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζονται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συνήθεις ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1,000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $\leq 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10,000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Πίνακας 1: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύστημα Όργανο Τάξη	Συχνότητα	BIKALEN 50mg (+LHRH ανάλογο)
Διαταραχές Αίματος & Λεμφικού Συστήματος	Συνήθεις	Αναιμία
Διαταραχές Ανοσοποιητικού Συστήματος	Ασυνήθεις	Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας, (συμπεριλαμβανομένου αγγειονευρωτικού οιδήματος και κνίδωσης)
Διαταραχές Μεταβολισμού & Διατροφής	Συνήθεις	Ανορεξία
Ψυχιατρικές Διαταραχές	Συνήθεις	Μειωμένη Libido, Κατάθλιψη
Διαταραχές Νευρικού Συστήματος	Πολύ συχνές Συνήθεις	Ζάλη Υπνηλία
Αγγειακές Διαταραχές	Πολύ συχνές	Έξαψη
Αναπνευστικές, Θωρακικές & Μεσοθωράκιες Διαταραχές	Ασυνήθεις	Διάμεση Πνευμονοπάθεια
Γαστρεντερικές Διαταραχές	Πολύ συχνές Συνήθεις	Κοιλιακό άλγος, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία Δυσπεψία, Μετεωρισμός
Διαταραχές του Ήπατος & της Χολής	Συνήθεις Σπάνιες	Μεταβολές της Ηπατικής Λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών, ίκτερος)/Ηπατοχολικές Διαταραχές ¹ Ηπατική Ανεπάρκεια ²
Διαταραχές του Δέρματος & του Υποδόριου Ιστού	Συνήθεις	Αλωπεκία, Υπερτρίχωση/ Επανα-τριχοφυΐα, Ξηροδερμία,Κνησμός, Εξάνθημα
Νεφρικές Διαταραχές & Διαταραχές του Ουροποιητικού	Συνήθεις	Αιματουρία
Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος & των Μαστών	Πολύ συχνές Συνήθεις	Γυναικομαστία & ευαισθησία των μαστών ³ Ανικανότητα
Γενικές Διαταραχές & Κατάσταση Σημείων Χορήγησης	Πολύ συχνές	Αδυναμία, Θωρακικό άλγος, Οίδημα

¹ Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας σπάνια είναι σοβαρές και συχνά είναι παροδικές και αποκαθίστανται ή βελτιώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά την διακοπή της.

² Σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν bicalutamide παρατηρήθηκε ηπατική ανεπάρκεια, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί με βεβαιότητα αιτιολογική συσχέτιση. Περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παρ. 4.4).

³ Μπορεί να μειωθεί μετά από χειρουργική αφαίρεση των όρχεων.

Επιπλέον, καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες (ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με ερευνητές κλινικούς ιατρούς, με συχνότητα >1%) κατά τη διάρκεια θεραπείας με bicalutamide μαζί με ένα ανάλογο LHRH. Δεν υπάρχουν στοιχεία αιτιολογικής σχέσης με φαρμακευτική θεραπεία.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία από υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Η αιμοδιύλιση ενδέχεται να μην βοηθήσει, καθώς το bicalutamide συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και δεν ανιχνεύεται αναλλοίωτο στα ούρα. Συνιστάται γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένου συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-ανδρογόνα, Κωδικός ATC: L02 B B03

Το bicalutamide είναι ένα μη-στεροειδές αντι-ανδρογόνο, χωρίς πρόσθετη ενδοκρινική δράση. Συνδέεται με τους υποδοχείς των ανδρογόνων χωρίς να ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει την διέγερση των ανδρογόνων. Η αναστολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους των όγκων του προστάτη. Από κλινικής πλευράς, διακοπή της θεραπείας σε μερικούς ασθενείς θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου διακοπής αντι-ανδρογόνων.

Το bicalutamide είναι ρακεμική ένωση με αντι-ανδρογονική δράση η οποία οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά στο (R)-εναντιομερές του.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απορρόφηση του bicalutamide είναι καλή μετά την από του στόματος χορήγηση. 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 στο πλάσμα περίπου 1 εβδομάδα.

Σε σταθερή καθημερινή χορήγηση bicalutamide, η συγκέντρωση του (R)-εναντιομερούς στο πλάσμα είναι σχεδόν δεκαπλάσια σε σύγκριση με τη συγκέντρωση του (S)-εναντιομερούς, ως αποτέλεσμα της μεγάλης για την αποβολή του ημίσειας ζωής του.

Με χορήγηση ημερήσιας δόσης 50 mg bicalutamide, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του (R)-εναντιομερούς, φτάνουν προσεγγιστικά τα 9 microgram/ml. Στο σύνολο των εναντιομερών στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, υπάρχει 99% (R)-εναντιομερούς το οποίο έχει κυρίαρχο μερίδιο στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η φαρμακοκινητική του (R)-εναντιομερούς δεν επηρεάζεται από την ηλικία, τη νεφρική ανεπάρκεια ή την ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Έχει αποδειχθεί ότι το (R)-εναντιομερές αποβάλλεται βραδύτερα από το πλάσμα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Το bicalutamide συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες (ρακεμικό μίγμα 96%, R-Bicalutamide 99.6%) και μεταβολίζεται εκτεταμένα (μέσω οξειδωσης και μετατροπής σε γλυκουρονίδια): οι μεταβολίτες του αποβάλλονται μέσω των νεφρών και της χολής σε περίπου ίσες αναλογίες. Η υδρόλυση των γλυκουρονιδίων πραγματοποιείται μετά από την έκκριση στη

χολή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Bicalutamide είναι ένας αμιγής και ικανός ανταγωνιστής των υποδοχέων των ανδρογόνων σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Η κυριότερη δευτερεύουσα φαρμακολογική δράση του είναι η επαγωγή των CYP450 εξαρτώμενων οξειδασών μικτής δράσης στο συκώτι. Ενζυμική επαγωγή δεν έχει διαπιστωθεί στους ανθρώπους. Μεταβολές στα όργανα-στόχους στα πειραματόζωα σχετίζονται εμφανώς με την πρωταρχική και τη δευτερεύουσα φαρμακολογική δράση του bicalutamide. Οι μεταβολές αυτές συνιστούν εκφυλισμό των ανδρογόνου-εξαρτώμενων ιστών, θυροειδούς αδένου, ηπατικών κυττάρων και κυττάρων Leydig υπερπλασίες και νεοπλασίες ή καρκίνο. Διαταραχές της σεξουαλικής διαφοροποίησης των αρσενικών απογόνων και αναστρέψιμη εξασθένιση της ανδρικής γονιμότητας. Μελέτες γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν κάποια μεταλλαξιογόνο δράση του bicalutamide. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες με πειραματόζωα θεωρούνται ειδικές κατά είδος και δεν σχετίζονται με ανθρώπους στο συγκεκριμένο κλινικό πλαίσιο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Lactose monohydrate

Crospovidone

Povidone K-29/32

Magnesium stearate

Sodium laurilsulfate

Επικάλυψη

Lactose monohydrate

Hypromellose

Macrogol 4000

Titanium dioxide (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά με blisters από PVC/PE/PVDC/φύλλο αλουμινίου.

Οι συσκευασίες περιέχουν 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 ή 280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Στην ελληνική αγορά κυκλοφορεί μόνο η συσκευασία των 28 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφ. Μαραθώνος 95, 190 09 Πικέρμι Αττικής.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

73203/9-11-2007.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9-11-2007.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09-2011