

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Encalor 150, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg bicalutamide.

Κάθε δισκίο περιέχει 168,75mg lactose monohydrate ως έκδοχο.

Για πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλέπε λήμμα 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Το ENCALOR 150 mg είναι λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ENCALOR 150 mg ενδείκνυται είτε μόνο του είτε συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, με υψηλό κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου (βλέπε λήμμα 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:

Η δοσολογία είναι ένα δισκίο των 150 mg, από του στόματος, μία φορά την ημέρα, την ίδια στιγμή κάθε ημέρα (συνήθως το πρωί ή το βράδυ) με ή χωρίς φαγητό.

Το ENCALOR 150 mg πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς για δύο τουλάχιστον χρόνια ή έως ότου παρουσιαστούν σημεία εξέλιξης της νόσου.

Παιδιά και έφηβοι:

Δεν υπάρχει σχετική δοσολογία για τη χρήση του προϊόντος σε παιδιά και εφήβους.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min) (βλέπε λήμμα 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 (βλέπε λήμμα 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Το Encalor 50 mg αντενδείκνυται σε γυναίκες και παιδιά.

Το ENCALOR 150 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπρίδη (βλέπε λήμμα 4.5).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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 ENCALORR 150 mg 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 bicalutamide 150 mg.

Σοβαρές ηπατικές αλλαγές και ηπατικές βλάβες παρατηρήθηκαν σπάνια με το ENCALOR 150 mg και έχουν αναφερθεί και θανατηφόρα αποτελέσματα (βλέπε λήμμα 4.8). Η θεραπεία με ENCALOR 150 mg θα πρέπει να διακοπεί εάν οι αλλαγές είναι σοβαρές.

Λόγω του ότι δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του bicalutamide σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min), το bicalutamide θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

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

Η bicalutamide έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος P450 (CYP 3A4) γι' αυτό το λόγο πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχορηγείται με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4 (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5).

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως, δυσανεξία στην γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης

ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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 αποτέλεσμα στη δραστηριότητα των CYP 2C9, 2C19 και 2D6.

Παρά το γεγονός ότι κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν αντιτυρίνη ως δείκτη δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 (CYP), δεν παρουσίασαν καμία ένδειξη για πιθανότητα αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με bicalutamide, η μέση έκθεση (AUC) μιδαζολάμης αυξήθηκε κατά 80%, μετά τη συγχορήγηση της bicalutamide 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 (δείτε λήμμα 4.3) και απαιτείται προσοχή όταν συγχορηγείται bicalutamide 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 bicalutamide, να ελέγχονται προσεκτικά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η κλινική κατάσταση.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται bicalutamide μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να αναστείλουν την οξείδωση του φαρμάκου π.χ. σιμετιδίνη και κετοκοναζόλη. Θεωρητικά, αυτό μπορεί να έχει σαν 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 bicalutamide 150 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κουμαρινικά αντιπηκτικά, να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

Γονιμότητα

Αναστρέψιμες αλλοιώσεις της ανδρικής γονιμότητας έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Μια περίοδος υπογονιμότητας ή στειρότητας πρέπει να αναμένεται στον άνθρωπο

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η bicalutamide είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανών. Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι μερικές φορές έχουν αναφερθεί ζαλάδες ή υπνηλία (δείτε λήμμα 4.8). Κάθε ασθενής που επηρεάζεται θα πρέπει να είναι προσεκτικός.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σ' αυτό το τμήμα οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομούνται κατά τον ακόλουθο τρόπο: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), μη συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 1: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Encalor 150 mg (μονοθεραπεία)
Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Ασυνήθεις	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, (συμπεριλαμβανομένων αγγειονευρωτικού οιδήματος και κνίδωσης)
Διαταραχές στο μεταβολισμό και τη διατροφή	Συχνές	Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μειωμένη λίμπιντο, Κατάθλιψη
Διαταραχές στο νευρικό σύστημα	Συχνές	Ζάλη, Υπνηλία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Έξαψη ζέστης
Αναπνευστικές, θωρακικές και διαφραγματικές διαταραχές	Ασυνήθεις	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Κοιλιακός άλγος, Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Μετεωρισμός, Ναυτία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Ηπατικές αλλαγές (συμπεριλαμβανομένου αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών, χολόσταση και ίκτερος)/ηπατοχολικές διαταραχές ¹
	Σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια ²
Διαταραχές του	Πολύ Συχνές	Εξάνθημα

δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αλωπεκία, Υπερτρίχωση/Επανατριχοφυΐα, Ξηροδερμία, Κνησμός
Διαταραχές νεφρικού και ουροποιητικού συστήματος	Συχνές	Αιματοουρία
Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές του μαστού	Πολύ Συχνές Συχνές	Γυναικομαστία, Ευαισθησία των μαστών ³ , Ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και συνθήκες θέσης χορήγησης	Πολύ συχνές Συχνές	Αδυναμία Πόνος στο στήθος, Οίδημα
Μελέτες	Συχνές	Αύξηση βάρους

¹Οι Ηπατικές αλλαγές είναι σπάνια σοβαρές και ήταν συχνά παροδικές και αναστέλλονταν ή βελτιώνονταν με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της.

²Πολύ 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 λαμβάνεται υπόψη (δείτε επίσης λήμμα 4.4).

³ Η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν bicalutamide 150 mg ως μονοθεραπεία έχουν νιώσει γυναικομαστία και / ή πόνο στους μαστούς. Σε μελέτες, αυτά τα συμπτώματα θεωρήθηκαν ότι είναι σοβαρά σε ποσοστό έως 5% των ασθενών με γυναικομαστία, το οποίο ενδέχεται να μην εξομαλυνθεί αθόρμητα με την παύση της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη θεραπεία.

Επιπλέον, έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές, καρδιακή ανεπάρκεια (ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου, κατά τη γνώμη των κλινικών ιατρών που διεξήγαγαν τις έρευνες, με μια συχνότητα > 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με bicalutamide συν ένα ανάλογο LHRH. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ύπαρξης αιτιώδους σχέσης με φαρμακευτική αγωγή.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Λόγω του ότι η bicalutamide ανήκει στα συστατικά της ανιλίδης, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ανάπτυξης μεταιμοσφαιριναιμίας. Μεταιμοσφαιριναιμία έχει παρατηρηθεί σε ζώα μετά από υπερδοσολογία. Κατά συνέπεια, ένας ασθενής με οξεία δηλητηρίαση μπορεί να είναι κυανωτικός.

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. Συνίσταται γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένου συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές ορμονών και συναφών παραγόντων, αντιανδρογόνα
Κωδικός ATC L02 B B 03

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 αναστέλλει τη διέγερση των ανδρογόνων. Η αναστολή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση των προστατικών όγκων. Κλινικά, σε μια υποομάδα ασθενών, η διακοπή της θεραπείας με bicalutamide μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση του «συνδρόμου στέρησης αντιανδρογόνων».

Το bicalutamide 150 mg μελετήθηκε ως θεραπεία για ασθενείς με εντοπισμένο (T1-T2, N0 ή NX, M0) ή τοπικά προχωρημένο (T3-T4, οποιαδήποτε N, M0; T1-T2, N+, M0) μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη σε μία 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 (κυρίως εξωτερική εκτομή ακτινών). Σε διάστημα 7,4 ετών κατά μέσο όρο παρακολούθησης των ασθενών, 27,4% και 30,7% του συνόλου των ασθενών, που έλαβαν bicalutamide ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, παρουσίασαν αντικειμενική εξέλιξη της νόσου.

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 στην συνολική επιβίωση στα 7,4 χρόνια μέσου χρόνου παρακολούθησης με θνησιμότητα 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 έως 1,09). Εντούτοις, παρατηρήθηκαν κάποιες τάσεις κατά τις αναλύσεις των υπό έρευνα υποομάδων ασθενών.

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

Πίνακας 2 Ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο αν θεραπεία υποομάδας

Πληθυσμός ανάλυσης	Περιστατικά (%) στους ασθενείς με bicalutamide	Περιστατικά (%) στους ασθενείς με placebo	Πηλίκο κινδύνου (95% CI)
--------------------	--	---	--------------------------

Προσεκτική παρακολούθηση	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 to 0.73)
Ακτινοθεραπεία	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 to 0.78)
Ριζική προστατεκτομή	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 to 0.91)

Πίνακας 3

Συνολική επιβίωση, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο ανά θεραπεία υποομάδας			
Ανάλυση πληθυσμού	Θάνατοι (%) στους ασθενείς με bicalutamide	Θάνατοι(%) στους ασθενείς με placebo	Πηλίκιο κινδύνου (95% CI)
Προσεκτική παρακολούθηση	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 to 1.01)
Ακτινοθεραπεία	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 to 0.95)
Ριζική προστατεκτομή	137/870(15.7)	122/849(14.4)	1.09 (0.85 to 1.39)

Στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο που ελάμβαναν bicalutamide ως μονοθεραπεία, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς επιδείνωση. Σ' αυτούς τους ασθενείς υπήρχε επίσης μία τάση προς τη 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 bicalutamide σε αυτούς τους ασθενείς δε θεωρείται ευνοϊκό.

Η αποτελεσματικότητα της bicalutamide 150 mg στη θεραπεία των ασθενών με τοπικά προχωρημένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, στους οποίους ενδείκνυται άμεση ορμονική θεραπεία, αποδειχθηκε σε συνδιασμένη ανάλυση στοιχείων από 2 μελέτες με 480 ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (M0), χωρίς προηγούμενη θεραπεία κατά το παρελθόν. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επιβίωση (HR = 1,05 (CI 0,81 - 1,36], p = 0.669) ή στο μεσοδιάστημα μέχρι την εξέλιξη (HR = 1,20 (CI 0,96 - 1,51), p = 0.107) μεταξύ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με bicalutamide 150 mg και της ομάδας που έλαβε θεραπεία με ευνουχισμό. Παρατηρήθηκε μια γενική τάση όσον αφορά την ποιότητα ζωής υπέρ της bicalutamide 150 mg, σε σύγκριση με τον ευνουχισμό. Οι υποομάδες που παρείχαν αυτά τα δεδομένα, εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη σεξουαλική επιθυμία (p = 0,029) και καλή φυσική κατάσταση (p = 0,046).

Σε μια συνδυασμένη ανάλυση στοιχείων από 2 κλινικές μελέτες με 805 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία προηγουμένως, με αναμενόμενο ποσοστό θνησιμότητας 43%, αποδείχθηκε ότι η θεραπεία με bicalumide 150 mg είναι λιγότερο αποτελεσματική από τον ευνουχισμό ως προς το χρόνο επιβίωσης (HR = 1,30 [διάστημα εμπιστοσύνης διάστημα 1,04 - 1,65]). Η εκτιμώμενη διαφορά είναι 42 ημέρες, ενώ ο μέσος χρόνος επιβίωσης είναι 2 χρόνια.

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 bicalutamide 150 mg, το (R)-εναντιομερές συσσωρεύεται περίπου 10 φορές περισσότερο στο πλάσμα, σε σχέση με το (S)-εναντιομερές, ως αποτέλεσμα της μεγάλης ημίσειας ζωής του.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 22 pg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρούνται για το (R)-εναντιομερές, κατά τη χορήγηση bicalutamide 150 mg 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 από το πλάσμα.

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

Σε μία κλινική μελέτη η μέση συγκέντρωση της R-bicalutamide στο σπέρμα των ανδρών που έλαβαν bicalutamide 150 mg ήταν 4,9 µg / ml. Η ποσότητα της bicalutamide που δυνητικά μεταφέρεται στη σύντροφο κατά την επαφή είναι χαμηλή και ισούνται με περίπου με 0,3 µg / kg. Αυτή η ποσότητα είναι μικρότερη από εκείνη που απαιτείται για να προκαλέσει αλλαγές στα νεογνά των πειραματόζωων.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η bicalutamide είναι ένα καθαρό και ισχυρό αντιανδρογόνο στα πειραματόζωα και στους ανθρώπους. Η κύρια δευτερεύουσα φαρμακολογική δράση είναι η επαγωγή της μικτής δράσης των οξειδασών στο ήπαρ, εξαρτώμενης από το CYP₄₅₀. Δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο ενζυμική επαγωγή. Αλλαγές στα όργανα-στόχους, στα ζώα σχετίζονται σαφώς με την κύρια και δευτερεύουσα δράση της bicalutamide και περιλαμβάνουν εμπλοκή των εξαρτημένων από τα ανδρογόνα ιστών, του θυρεοειδούς αδένου, των ηπατικών και κυττάρων Leydig υπερπλασίας και νεοπλασίας ή καρκίνου; διαταραχή της σεξουαλικής διάκρισης του αρσενικού γόνου; αναστρέψιμη ανεπάρκεια ανδρικής γονιμότητας.

Η ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων αποτελεί 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 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.

Μελέτες γενετοξικότητας δεν αποκάλυψαν κάποια μεταλλακτική ικανότητα της bicalutamide.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Το ENCALOR 150 mg περιέχει τα ακόλουθα έκδοχα:

Πυρήνας: Lactose monohydrate, Sodium starch glycolate type A, Povidone, Crospovidone type B, Magnesium stearate

Επικάλυψη: Hypromellose, Macrogol 300, Titanium dioxide (E-171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές προφυλάξεις για αποθήκευση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/aluminium blisters. Περιέκτες με 28 ή 30 δισκία..

Πιθανόν να μην κυκλοφορήσουν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.
Κορίνθου 12, 154 51, Νέο Ψυχικό
Αθήνα, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8042/03-02-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8042/03-02-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑ ΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Νοέμβριος 2011