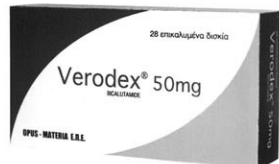


Verodex[®]

BICALUTAMIDE



ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

VERODEX. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ: Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg bicalutamide. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. **ΚΑΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:** **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με θεραπεία με LHRH ανάλογα ή χειρουργικό ευνουχισμό. **Δοσολογία & τρόπος χορήγησης:** **Επίπλοκες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:** ένα δισκίο των 50mg, μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία με Verodex 50 πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με ένα LHRH ανάλογο ή μαζί με χειρουργικό ευνουχισμό. **Παιδιά:** Το Verodex αντενδείκνυται στα παιδιά.

Νευρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με νευρική ανεπάρκεια. **Ηπατική ανεπάρκεια:** Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Αιζημένη ουσούρωση του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. **Αντενδείξεις:** Το Verodex 50 αντενδείκνυται στις γυναίκες και τα παιδιά. Το Verodex δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαίσθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Αντενδείκνυται η συγχρόνηση Verodex με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή οξιπρατίνη. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Γενικά: 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 ουσούρωση της bicalutamide. Επομένως το Verodex 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 Verodex. Σοβαρές ηπατικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σπάνια με το Verodex. Η θεραπεία με Verodex θα πρέπει να διακοπεί εάν οι αλλαγές είναι σοβαρές. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αντικειμενικούς εξέλκτες της νόσου, που συνδυάζονται από αυξημένη τιμή PSA, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Verodex. Πρέπει να γίνεται προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται η bicalutamide με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από τον CYP3A4, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4). Οι ασθενείς με ευαισθησία στη λακτόζη, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι κάθε δισκίο Verodex περιέχει 61mg μονοδισκικής λακτόζης. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων: Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η R-bicalutamide είναι αναστολέας του CYP3A4 με μικρότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα στα δραστικότητα των CYP2C9, 2C19 και 2D6. Μολονότι στις κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η αντιπυρίνη σαν δείκτης της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν παρατηρήθηκε πιθανή αλληλεπίδραση του Verodex με κάποιο φάρμακο, η μέση έκθεση της ινδοαζολίνης (AUC) αυξήθηκε μέχρι 80%, μετά από συγχρόνηση με Verodex για 28 ημέρες. Για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος μια τέτοια αύξηση θα μπορούσε να έχει σημασία. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η συγχρόνηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και οξιπρατίνη και απαιτείται προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται το Verodex 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 αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για την κυκλοσπορίνη συνιστάται, μετά την έναρξη ή την διακοπή της θεραπείας με Verodex, να ελέγχονται προσεκτικά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η κλινική κατάσταση. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Verodex μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να αναστέλλουν την οξείδωση του φαρμάκου π.χ. αμιετρίνη και κετοконаζόλη. 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 κομφορμικό αντιπηκτικό, βαρφαρίνη, που έχει θέσεις σύνδεσης του με τις πρωτεΐνες. Συνιστάται επομένως, στις περιπτώσεις που χορηγείται Verodex σε ασθενείς που λαμβάνουν ή/και κομφορμικό αντιπηκτικό, να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης. **Κύηση και Γαλουχία:** Η bicalutamide αντενδείκνυται στις γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ή γυναίκες που θηλάζουν. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Verodex θεωρείται απίθανο να επηρεάσει αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οποιαδήποτε μπορεί να παρατηρηθεί υπνηλία. Ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια επίδραση πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Το Verodex γενικά έχει εμφανίσει καλά ανεκτό με λίγες αποσυρίες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνότητα	Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Πολύ συχνές (≥10%)	Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού.	Ευαισθησία μαστού ¹ Γυναικομαστία
	Γενικές διαταραχές	Εξάψεις ¹
Συχνές (≥1% και <10%)	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, Ναυτία
	Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατικές αλλαγές (αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, ίκτερος) ²
	Γενικές διαταραχές	Αδυναμία, Κνησμός
Όχι συχνές (≥0,1% και <1%)	Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαίσθησης, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος και κνύδωσης
	Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Schellhammer P. et al. :Urology 1997;50:330-336
- Drugs & Aging 1998 ; May 12(5):401-422
- SPC προϊόντος Ap. Αδείας ΕΟΦ...
- Kolvenbac et al. : The prostate 34 :61-72,1998
- National Comprehensive Cancer Network and the American Cancer Society. Prostate Treatment Guidelines for Patients Version 1 June 1999
- Schellhammer P. et al. : Urology May 1995/Vol. 45 No 5
- Furr B.J.A. European Urology 1996; 29(suppl 2): 83-95
- Cockshott I.D. et al. : BIOPHARMACEUTICS & DRUG DISPOSITION VOL. 18:6, 499-507 (1997).

Συχνότητα	Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Σπάνιες (≥0,01% και <0,1%)	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Έμετος
	Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ήθροδερμία

1) Μπορεί να μειωθούν με σύγχρονη αρχειοκίμω. 2) Οι ηπατικές αλλαγές ήταν συχνά παροδικές και αναστέλλονταν ή βελτιωνόταν με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της. Πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν bicalutamide παρατηρήθηκε ηπατική ανεπάρκεια, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιώδης σχέση με βλαδιότητα. Περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται κατά την κρίση του γιατρού. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί καρδιαγγειακές επιδράσεις όπως σπασθήχη, καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων επιμηκύνσεων του διαστήματος PR & 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 Verodex και ένα LHRH ανάλογο (ως πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατά τη γνώμη των κλινικών ερευνητών, με συχνότητα 1%). Δεν έχει αποδειχθεί αιτιώδης 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, έρροστομα, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός. **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Ζάλη, αυτίνα, υπνηλία, μειωμένη λίβη. **Αναπνευστικό Σύστημα:** Δυσπνοια. Ουρογεννητικό Σύστημα: Ακανοχή, νυκτουρία. **Άλλα:** Αναμία. Δέρμα και εξαρτήματα αυτού: Αλωπεκία, εξάνθημα, εφίδρωση, δαυτηρίαση, **Μεταβολισμός και Διατροφή:** Σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερόλη, οίδημα, αύξηση βάρους, απώλεια βάρους. **Ολοκληρώσει του Σωματός:** Γαστρικός πόνος, θωρακικός πόνος, ποнокρετικός πόνος, πυελικός πόνος, ρίγη. Υπερδυσωλογία: Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδυσωλογία στον άνθρωπο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Η αμοιόβληση 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 συνεχούς ελέγχου των ζωτικών σημείων. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Η bicalutamide είναι ένα μη στεροειδές αντιανδρογόνο, χωρίς καμία άλλη ένδονική δράση. Συνδέεται με τους φυτολογικούς (αντιπρωτεϊνικούς - wild type) υποδοχείς των ανδρικών χωρίς να ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και επομένως αναστέλλει την διεγερση των ανδρικών. Η αναστολή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση των προστατικών όγκων. Κλινικά, σε μια υποομάδα ασθενών, η διακοπή της θεραπείας με Verodex μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του «συνδρομού εστέρησης αντιανδρογόνων». Η bicalutamide είναι ρακεμική ένωση και η αντι - ανδρογονική της δράση εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο (R)-εναντιομερές. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η απορρόφηση της bicalutamide είναι καλή μετά τη χορήγηση από το στόμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία κάποιων κλινικά σημαντικών επιδράσεων της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα. Το (S)-εναντιομερές αποβάλλεται ταχέως σε σχέση με το (R)-εναντιομερές, το οποίο έχει χρόνο ημίσεως ζωής περίπου 1 εβδομάδα. Σε καθημερινή χορήγηση Verodex, 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 ημίσεως ζωής του. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 9μg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρούνται για το (R)-εναντιομερές, κατά τη χορήγηση δόσεων 50mg Verodex ημερησίως. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση το περιεχόμενο δραστικό (R)-εναντιομερές αποτελεί το 99% του συνόλου των κυκλοφορούντων εναντιομερών. Η φαρμακοκινητική του (R)-εναντιομερές 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 μίγμα σε ποσοστό 96%, το R-εναντιομερές σε ποσοστό >99%) και μεταβολίζεται εκτεταμένα (μέσω οξείδωσης και μετατόπισης σε γλυκουρονίδια). Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται μέσω των νεφρών και της χολής σε περίπου ίδια ποσότητα. **Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:** Η bicalutamide είναι ένα ισχυρό αντιανδρογόνο και επαγωγέας μικτής δράσης των οξείδωσης στα ζώα. Αλλαγές στα όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένης της πρόκλησης όγκων στα ζώα (κύτταρα Leydig, θυροειδής αδένες, 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 προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχων είναι μία αναμενόμενη επίδραση της ομάδας των αντιανδρογόνων και έχει παρατηρηθεί σε όλα τα είδη, που έχουν μελετηθεί. Μετα από μια μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους με επαναλαμβανόμενη χορήγηση για διάστημα 12 μηνών η ολική αντιτοξική της ατροφίας των όρχων επήλθε μετά από 24 εβδομάδες, παρότι η λειτουργική αντιστροφή ήταν εμφανής σε μελέτες αναπαγωγής 7 εβδομάδες μετά το τέλος μιας περιόδου χορήγησης 11 εβδομάδων. Θα πρέπει να αναμένεται να είναι περιόδους υπογονιμότητας ή στειρότητας στον άνθρωπο. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Κατάλογος εκδόχων:** Lactose monohydrate, carboxymethylcellulose, sodium starch glycollate, magnesium stearate. **Σύνθεση επικαλυμμένου:** hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol. **Ασυμπίπτει:** Καμία υγρασία. **Διάρκεια ζωής:** 36 μήνες. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C. **Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κοιλί που περιέχει 2 blister των 14 δισκίων των 50 mg. A.T.: 132.17, 6. **Αριθμός Αδείας Κυκλοφορίας:** 48641/9-8-2005. **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας:** OPUS-MATERIA E.P.E. Παλαιολόγος 33, Π. Φάληρο, 175 64, ΤΗΛ. 210 94 08 420, FAX 210 94 12 333.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΡΗΣΗΣ

ΚΕΙΜΕΝΟΥ: Αύγουστος 2005.

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:

Συμπληρώστε την **"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"**

Αναφέρατε:

- Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα **[N]**
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

OPUS - MATERIA E.P.E.

Επιστημονικά Όργανα - Φαρμακευτικά προϊόντα

Παλαιολόγος 33, Π. Φάληρο, 175 64, Τηλ: 210 9408420, Fax: 210 9412333

E-mail: opus@accpi.gr