

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROCALUT 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bikalutamid 150 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 180 mg

Sodyum nişasta glikonat 13,50 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROCALUT 150 mg progresyon riski yüksek olan lokal ileri prostat kanseri olan hastalarda, tek başına veya radikal prostatektomiye veya radyoterapiye adjuvan tedavi olarak kullanılır (Bkz. Bölüm 5.1).

PROCALUT 150 mg ayrıca, cerrahi kastrasyonun ya da diğer tıbbi girişimlerin uygun veya kabul edilebilir olmadığı ve uygulanmadığı lokal ileri, metastaz yapmamış prostat kanserinin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar da dahil yetişkin erkeklerde günde 1 defa 1 tablet (150 mg) kullanılır.

PROCALUT, en az 2 yıl boyunca veya hastalık ilerlemeye başlayıncaya kadar sürekli olarak kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek /Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikim olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

PROCALUT çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez. Yetişkinlerde uygulanan doz kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PROCALUT kadınlar ve çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).

PROCALUT, etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösterdiği bilinen hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

PROCALUT'un terfenadin, astemizol veya sisaprid ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin başlatılması doğrudan bir uzman gözetiminde olmalıdır.

Bikalutamid karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilir. Veriler eliminasyonun, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaşlayabileceği izlenimini vermekte ve bu yavaşlama, bikalutamidin vücutta birikimiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle PROCALUT, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğerdeki olası değişiklikler nedeniyle, belirli aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması düşünülmelidir. Bu değişikliklerin büyük bir bölümünün, PROCALUT tedavisinin ilk 6 ayı içerisinde gelişmesi beklenir.

Şiddetli karaciğer değişiklikleri ve karaciğer yetmezliği bikalutamid ile nadiren görülmüştür ve ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (Bkz Bölüm 4.8). Bu değişiklikler şiddetliyse, PROCALUT tedavisi durdurulmalıdır.

Hastalığın objektif olarak ilerlediği, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri yüksek hastalarda PROCALUT tedavisi kesilmelidir.

Bikalutamidin sitokrom P450 (CYP3A4) inhibitörü olduğu gösterildiğinden, öncelikle CYP3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlar ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır (Bkz Bölüm 4.3 ve 4.5).

Seyrek vakalarda, PROCALUT 150 mg alan hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalardan PROCALUT 150 mg tedavisi sırasında doğrudan aşırı güneş ışığı veya UV ışınlarına maruz kalmamaları ve güneş koruyucu kullanmaları istenmelidir. Işığa duyarlılık reaksiyonunun uzun süreli ve/veya şiddetli olduğu vakalarda, uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Androjen deprivasyon terapisi, QT aralığını uzatabilir.

QT uzamasına yönelik risk faktörleri bulunan ve QT aralığını uzatabilen eş zamanlı ilaçlar alan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5) doktor, PROCALUT tedavisini başlatmadan önce Torsades de pointes potansiyeli dahil olmak üzere yarar risk oranını değerlendirmelidir.

Eş zamanlı bikalutamid tedavisi alan hastalarda kumarinin antikoagülan etkilerinin güçlendiği bildirilmiştir ve bunun sonucunda protrombin zamanında (PT) uzama ve Uluslararası Normalize Oranda (INR) artış ortaya çıkabilir. Bazı vakalar kanama riski ile ilişkilendirilmiştir. PT/INR'nin yakından takip edilmesi önerilir ve antikoagülan dozunun ayarlanması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

PROCALUT, laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar R-bikalutamidin bir CYP3A4 inhibitörü olduğunu, CYP 2C9, 2C19 ve 2D6 üzerinde ise daha az inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Sitokrom P450 (CYP) aktivitesinin göstergesi olarak antipirin kullanılan klinik çalışmalar, Bikalutamidin ilaç etkileşim potansiyeline sahip olduğunu göstermemesine rağmen, 28 gün boyunca bikalutamid ile birlikte kullanılan midazolam ile ortalama EAA değerinde %80’e varan artışlar kaydedilmiştir. Bu artış, terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemli olabilir. Bu nedenle, terfenadin, astemizol ve sisaprid’in PROCALUT ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.) ve PROCALUT siklosporin ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. İlacın etkisini arttırdığı veya istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığını gösteren kanıtlar varlığında, bu ilaçlarda dozun azaltılması gerekebilir. Siklosporin kullanan hastalarda PROCALUT tedavisine başlandığı ya da PROCALUT kullanımı durdurulduğu zaman, siklosporin plazma konsantrasyonlarının ve hastanın klinik durumunun yakından izlenmesi önerilir.

Simetidin veya ketokonazol gibi ilaç oksidasyonunu inhibe edebilen ilaçlarla birlikte PROCALUT’un kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır. Böyle bir tedavi teorik olarak, bikalutamidin plazma konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlanabilir ve yine teorik olarak, yan etkilerin artmasına yol açabilir.

Bikalutamidin, kumarin sınıfı bir antikoagülan olan varfarini proteinlere bağlanma yerlerinden ayırabileceği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Bikalutamid ile birlikte uygulandığında varfarin ve diğer kumarin antikoagülanların etkisinin arttığına ilişkin bildirimler yapılmıştır. Bu nedenle PROCALUT, eş zamanlı olarak kumarin antikoagülanlar alan hastalara uygulandığında PT/INR yakından takip edilmeli ve antikoagülan dozunun ayarlanması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabileceğinden, PROCALUT'un QT aralığını uzattığı bilinen veya sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik ilaçlar, metadon, moksifloksasin ve antipsikotikler gibi Torsades de pointes'i indüklediği bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerle yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Uygulanabilir değildir.

Gebelik kategorisi X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

PROCALUT kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

PROCALUT kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmalarında erkek fertilitesinde geri çevrilebilir bozulma gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Erkeklerde bir subfertilite veya infertilite periyodu söz konusu olacağı varsayılmalıdır.

Anti-androjen tedavisi spermatozoada morfolojik değişikliklere neden olabilir. Bikalutamidin sperm morfolojisi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiş ve bikalutamid alan hastalarda bu gibi bir değişiklik bildirilmemiş olmakla birlikte, hastalar ve/veya partnerleri bikalutamid tedavisi sırasında ve sonrasındaki 130 gün süresince yeterli doğum kontrol önlemi uygulamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROCALUT'un araç ve makine kullanım becerisini etkilemesi pek olası değildir. Ancak zaman zaman uyku hali yapabileceği unutulmamalıdır. Bu şekilde etkilenen hastalar dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Cinsel isteğin azalması, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyku hali, baş dönmesini de içeren sersemlik hali

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İnterstisiyel akciğer hastalığı⁵ (ölüm vakaları bildirilmiştir)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, hazımsızlık, midede gaz toplanması, bulantı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, transaminaz seviyelerinin artışı¹

Seyrek: Karaciğer yetmezliği² (ölüm vakaları bildirilmiştir)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın: Alopesi, kılınma / saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu⁴, kaşıntı

Seyrek: Fotosensitivite reaksiyonu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet³

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

¹ Şiddetli hepatik değişiklikler nadiren gözlenmiştir. Bu değişiklikler genellikle geçicidir ve devam eden tedavide veya tedavinin kesilmesini takiben düzelir.

² Pazarlama sonrası verilerin incelenmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Sıklık, 150 mg EPC (Erken Prostat Kanseri) çalışmalarında açık etiketli bicalutamid kolunda tedavi gören hastalarda bildirilen istenmeyen karaciğer yetmezliği olaylarının insidansından belirlenmiştir.

³ Monoterapi olarak 150 mg bicalutamid kullanan hastaların büyük çoğunluğunda jinekomasti ve/veya meme ağrısı görülmüştür. Klinik çalışmalarda %5 hastaya kadar bu semptomların ciddi

olduğu görülmüştür. Jinekomasti, özellikle uzun süre tedavi gören hastalarda, tedavi durdurulduktan sonra kendiliğinden düzelmeyebilir.

⁴ EPC çalışmalarında kullanılan kodlama kurallarından dolayı "kuru cilt" advers olayı, COSTART terimi "döküntü" altında kodlanmıştır. Bu nedenle 150 mg bicalutamid dozu için ayrı bir sıklık tanımlayıcısı tespit edilemez ancak 50 mg dozu ile aynı sıklık beklenmektedir.

⁵ Pazarlama sonrası deneyim verilerinin incelenmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Sıklık, 150 mg EPC çalışmalarının randomize tedavi döneminde bildirilen interstisyel pnömoni advers olaylarının insidansından belirlenmiştir.

PT/INR artışı: Pazarlama sonrası izlemde bicalutamid ile etkileşime giren kumarin antikoagülanlara ilişkin bildirimler yapılmıştır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili deneyim yoktur. Spesifik bir antidot mevcut olmadığından, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bicalutamid, proteinlere yüksek oranda bağlandığından ve idrarla değişmeden atılım söz konusu olmadığından diyaliz, doz aşımı tedavisinde yardımcı olamayabilir. Genel destek tedavisi ile hastanın yaşamsal verileri izlenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiandrojenler

ATC kodu: L02BB03

Etki mekanizması

Bicalutamid, başka bir endokrin aktivitesi olmayan, non-steroidal bir antiandrojendir. Androjen reseptörüne, gen ekspresyonunu aktive etmeksizin bağlanarak androjen uyarısını inhibe eder.

Prostat tümörünün küçülmesi, bu inhibisyonun sonucudur. PROCALUT tedavisinin durdurulması bazı hastalarda klinik olarak antiandrojen çekilme sendromu ile sonuçlanabilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bikalutamid 150 mg, lokalize (T1-T2, N0 veya NX, M0) veya lokal ileri (T3-T4, herhangi bir N, M0; T1-T2, N+, M0) ancak metastaz yapmamış prostat kanseri olan toplam 8113 hastanın katıldığı plasebo kontrollü, çift-kör 3 çalışmanın birleşik analizinde incelenmiştir. Bu hastalarda bikalutamid, erken hormonal tedavi ya da radikal prostatektomiye veya radyoterapiye (öncelikle harici ışın radyasyonu) adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. 9,7 yıllık medyan izleme süresinde hastalığın, bikalutamid ve plasebo kullanan hastalarda sırasıyla %36,6 ve %38,17'sinde objektif olarak ilerlediği görülmüştür.

Hasta gruplarının çoğunda objektif hastalık progresyon riskinde azalma görülmüştür fakat bu bulgu özellikle hastalık progresyon riski yüksek olanlarda daha belirgindir. Bu nedenle, klinisyenler hastalık progresyon riski düşük hastaların optimum medikal tedavi stratejisine karar verirken, bilhassa radikal prostatektomi sonrası adjuvan uygulamada hastalığın ilerlemekte olduğunun belirtileri görülene dek hormonal terapiyi erteleyebilirler.

9,7 yıllık medyan izleme süresinde, %31,4 mortalite ile (nispi risk:1,01 ; %95 güven aralığı (GA) : 0,94-1,09) herhangi bir genel sağkalım farkı görülmemiştir. Bununla birlikte eksplorasyon amacıyla yapılan alt grup analizlerinde bazı eğilimler ortaya çıkmıştır.

Lokal ileri prostat kanseri hastalarındaki progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım verileri Kaplan Meier tahminlerine dayanarak aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir:

Tablo 1: Tedavi alt gruplarına göre zaman içinde hastalığı ilerleyen, lokal ileri hastalığa sahip hastaların oranı

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7	36,3	52,1	73,2
	Plasebo	39,8	59,7	70,7	79,1
Radyoterapi (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9	33	42,1	62,7
	Plasebo	30,7	49,4	58,6	72,2

Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5	14,4	19,8	29,9
	Plasebo	11,7	19,4	23,2	30,9

Tablo 2: Lokal ileri hastalıkta tedavi alt gruplarına göre toplam sağkalım

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14,2	29,4	42,2	65
	Plasebo	17	36,4	53,7	67,5
Radyoterapi (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2	20,9	30	48,5
	Plasebo	12,6	23,1	38,1	53,3
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4,6	10	14,6	22,4
	Plasebo	4,2	8,7	12,6	20,2

Tek başına bikalutamid 150 mg kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki progresyonsuz sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. Radyoterapi (Hazard Ratio (HR): 0,98 ; %95 Confidence Interval (CI) : 0,8-1,2) veya radikal prostatektomi sonrası (HR: 1,03 ; %95 CI: 0,85 - 1,25) sonrası adjuvan terapi olarak bikalutamid 150 mg kullanılan lokalize prostat kanseri vakalarındaki toplam sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. İzleyerek beklenenecek olan lokalize hastalığa sahip hastalar plasebo verilenlere kıyasla azalan sağkalım eğilimi de göstermiştir (nispi risk: 1,15 ; %95 CI : 1 – 1,32). Bu eğilim göz önünde tutulduğunda bikalutamid 150 mg kullanılmasının fayda-risk profilinin, bu hastalarda olumlu olmadığı düşünülmüştür.

Ayrı bir programda bikalutamid 150 mg'ın, lokal ileri, metastaz yapmamış prostat kanseri olan ve hemen kastrasyon gerektiren hastaların tedavisindeki etkinliği; metastaz yapmamış (M0) prostat kanseri olan ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş, toplam 480 hastanın katıldığı 2 çalışmanın birleşik analiz sonuçlarıyla gösterilmiştir. Medyan 6,3 yıllık tedavi tamamlandığında hastaların %56'sında mortalite görülmüş, bikalutamid 150 mg ve kastrasyon tedavileri arasında

sağkalım bakımından anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir (nispi risk: 1,05 ; %95 CI: 0,81-1,36); bununla birlikte her 2 tedavinin eşdeğer olduğu sonucuna istatistiksel olarak varılamamıştır.

Daha önce hiç tedavi görmemiş metastatik (M1) prostat kanseri olan toplam 805 hastanın katıldığı %43 mortalite görülen 2 çalışmanın birleşik analiz sonuçları, bikalutamid 150mg'ın, sağkalım süresi bakımından kastrasyondan daha az etkili olduğunu (nispi risk: 1,3 ; %95 CI: 1,04-1,65) ve medyan 2 yıllık izleme süresi içerisinde hastaların ölümüne kadar geçen süreler arasındaki farkın 42 gün (6 hafta) olduğunu göstermiştir.

Bikalutamid, antiandrojen aktivitesi neredeyse sadece R-enantiyomerinde olan bir rasemattır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Bikalutamid, oral kullanım sonrası iyi emilir. Besinlerin biyoyararlanım oranı üzerinde, klinik önem taşıyan etkiye sahip olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

Dağılım:

Bikalutamid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (rasematin %96'sı, (R)-enantiyomerinin %99'undan fazlası) ve büyük ölçüde metabolize edilir (oksidasyon ve glukuronidasyon) ve metabolitleri yaklaşık olarak eşit oranlarda böbreklerden ve safra yolu ile atılır.

Biyotransformasyon:

(S)-enantiyomeri (R)-enantiyomerine kıyasla hızlı bir şekilde atılmakta olup, (R)-enantiyomerinin plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 haftadır.

Günlük bikalutamid 150 mg uygulamasında, (R)-enantiyomeri uzun yarı ömrü nedeniyle plazmada yaklaşık 10 kat daha fazla birikmektedir.

Günlük bikalutamid 150 mg uygulaması sırasında (R)-enantiyomerinin sabit düzey plazma konsantrasyonları yaklaşık 22 mcg/mL olarak ölçülmüştür. Sabit düzeydeki plazma

konsantrasyonunda total dolaşan enantiyomerlerin %99'u aktif olarak üstün olan (R)-enantiyomeridir.

Eliminasyon:

Klinik çalışmaların birinde, bikalutamid 150 mg kullanan erkeklerin menilerindeki ortalama R-bikalutamid konsantrasyonu 4,9 mcg/mL olarak ölçülmüştür. Cinsel ilişki sırasında kadına geçebilecek bikalutamid miktarı düşük olup yaklaşık 0,3 mcg/kg kadardır. Bu miktar, laboratuvar hayvanlarının yavrularında değişikliklere neden olmak için gereken miktardan daha azdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın yaşından etkilenmez.

Böbrek yetmezliği

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın böbrek bozukluğundan etkilenmez.

Karaciğer yetmezliği

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hafif-orta şiddetteki karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. (R)-enantiyomerinin, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazmadan daha yavaş uzaklaştırıldığı yönünde kanıtlar vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Bikalutamid hayvanlarda güçlü bir antiandrojen ve karışık fonksiyonlu oksidaz enzim indükleyicidir. Hayvanlarda tümör indüksiyonu (Leydig hücreleri, tiroid, karaciğer) dahil olmak üzere hedef organ değişiklikleri bu aktivitelerle ilgilidir. Enzim indüksiyonu erkeklerde gözlenmemiştir. Testislerdeki seminifer tübül atrofisi antiandrojenler ile beklenen bir sınıf etkisidir ve incelenen tüm türlerde gözlenmiştir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 6 aylık bir çalışmada testis atrofisinin doz uygulamasının tamamlanmasından 4 ay sonra düzeldiği görülmüştür (150 mg'lık önerilen dozda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 0,6 katına karşılık gelen dozlarda). Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 12 aylık bir çalışmada, doz uygulamasının tamamlanmasından 24 hafta sonra herhangi bir düzelme olmadığı görülmüştür.

(150 mg’lık önerilen insan dozunda insanlardaki konsantrasyonun yaklaşık 0,9 katına karşılık gelen dozlarda). Köpeklerde 12 aylık tekrarlı doz uygulamasını takiben (150 mg’lık önerilen insan dozunda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 3 katına karşılık gelen dozlarda) testis atrofisi insidansının, 6 aylık iyileşme periyodunun ardından doz uygulanan köpeklerde ve uygulanmayan kontrol köpeklerinde aynı olduğu görülmüştür. Bir fertilite çalışmasında (150 mg’lık önerilen insan dozunda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 0,6 katına karşılık gelen dozlarda) 11 haftalık doz uygulamasından hemen sonra erkek sıçanların başarılı çiftleşme süresinde bir uzama olduğu gözlenmiştir; doz uygulanmayan 7 haftalık bir sürenin ardından bu durumun geriye çevrildiği görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı)

PVP K30

Sodyum nişasta glikonat

Magnezyum stearat

Opadry white (Opadry açılımı: HPMC 5 cP ; Titanyum dioksit ; PEG 400)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde, 28 film tablet içeren PVC/Alu blisterler ve kullanma talimatı.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İSTANBUL

Tel. : 0212 410 39 50

Faks : 0212 447 61 65

e-mail: info@kocakfarma.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

206/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ