# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROCALUT 50 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Bikalutamid 50 mg

**Yardımcı madde:**

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 60 mg

Sodyum nişasta glikonat 4,50 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli film kaplı tablet.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PROCALUT LHRH analogları veya cerrahi kastrasyon ile kombine olarak ileri evre prostat kanserinin tedavisinde kullanılır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Yaşlılar da dahil yetişkin erkeklerde günde 1 defa 1 tablet (50 mg) kullanılır. PROCALUT ile tedaviye LHRH analog tedavisine başlamadan en az 3 gün önce veya cerrahi kastrasyon ile aynı zamanda başlanmalıdır.

**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 artabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

**Pediyatrik popülasyon:**
PROCALUT çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

**Geriyatrik 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 karsı 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.

LHRH agonistleri kullanan erkeklerde glukoz toleransında azalma gözlenmiştir. Bu durum diabete veya önceden diabeti olan hastalarda glisemik kontrol kaybına yol açabilir. Bu sebepten PROCALUT ile LHRH agonistlerinin birlikte kullanıldığı hastalarda kan glukoz seviyesinin izlenmesi düşünülmelidir.

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

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 kalıtımsal 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**

Bikalutamid ile LHRH analogları arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

*In vitro* çalışmalar R-bikalutamidin 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, PROCALUT'un plazma konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlanabilir ve yine teorik olarak, yan etkilerin artmasına yol açabilir.

Bikalutamidin, kumarin sınıfı bir antikoagülan olan varfarin, 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.

Antiandrojen 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 (≥ 1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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**

Yaygın: Miyokard enfarktüsü (ölüm vakaları bildirilmiştir)[6], kalp yetmezliği[6]

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 hastalığı[5] (ölüm vakaları bildirilmiştir)

**Gastrointestinal hastalıklar**

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

**Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, transaminaz seviyelerinin artışı[1]

Seyrek: Karaciğer yetmezliği[2] (ölüm vakaları bildirilmiştir)

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Çok yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın: Alopesi, kıllanma/saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu[4], kaşıntı

Seyrek: Fotosensitivite reaksiyonu

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Hematüri

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet[3]

Yaygın: Erektil 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 istenmeyen ilaç reaksiyonu olarak listelenmiştir. Sıklık, 150 mg EPC (Erken Prostat Kanseri) çalışmalarında açık etiketli bikalutamid kolunda tedavi gören hastalarda bildirilen istenmeyen karaciğer yetmezliği olaylarının insidansından belirlenmiştir.

[3] Kastrasyon ile birlikte kullanımda azalabilir**.**

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

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

[6] Prostat kanseri tedavisinde kulanılan antiandrojenler ve LHRH agonistlerini içeren farmakoepidemiyoloji çalışmasında gözlenmiştir. Riskin bikalutamid 50 mg, LHRH agonistleri ile birlikte kullanıldığında arttığı görülmüştür ancak bikalutamid 150 mg, prostat kanserinin tedavisinde tek başına kullanıldığında riskte artış gözlenmemiştir.

PT/INR artışı: Pazarlama sonrası izlemde bikalutamid 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 aşımına dair hiçbir deneyim yoktur. Spesifik antidot mevcut olmadığından, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bikalutamid, 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:

Bikalutamid, 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.

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 hiçbir kanıt yoktur.

Dağılım:

Bikalutamid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (rasematın %96'sı, (R)-enantiyomerinin %99'undan fazlası) ve büyük ölçüde metabolize edilir (oksidasyon ve glukuronidasyon). Metabolitleri böbreklerden ve safra yolu ile yaklaşık olarak birbirine eşit oranlarda olmak üzere vücuttan uzaklaştırılır.

Biyotransformasyon:

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

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

Bikalutamidin günlük 50 mg'lık doz uygulanması sonucu (R)- enantiyomerin sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunun 9 mcg/mL civarında olduğu tespit edilmiştir. 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 güvenlilik verileri**

Bikalutamid hayvanlarda potansiyel antiandrojen ve karışık fonksiyonlu oksidaz enzim indükleyicidir. Hayvanlarda tümör indüksiyonu dahil olmak üzere hedef organ değişiklikleri bu aktivitelerle ilgilidir. 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 (50 mg'lık önerilen dozda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 1,5 katına karşılık gelen dozlarda). Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 12 aylık bir çalışmada, doz uygulamasının tamamlanmasından 24 hafta sonra herhangi bir düzelme olmadığı görülmüştür (50 mg'lık önerilen insan dozunda insanlardaki konsantrasyonun yaklaşık 2 katına karşılık gelen dozlarda). Köpeklerde 12 aylık tekrarlı doz uygulamasını takiben (50 mg'lık önerilen insan dozunda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 7 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 (50 mg'lık önerilen insan dozunda insanlardaki terapötik konsantrasyonun yaklaşık 1,5 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 (sığır 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

## 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

206 / 86

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.12.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ