.Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/101/procalut-150-mg-28-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L02BB03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROCALUT 150 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bikalutamid 150 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 180 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROCALUT 150 mg lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri (T3-T4 herhangi bir N, MO;T1-T2,N+, MO) olan hastaların erken hormonal tedavisinde, tek başına veya radikal prostatektomiye veya radyoterapiye adjuvan tedavi olarak kullanımında endikedir.

PROCALUT 150 mg ayrıca, cerrahi kastrasyonun ya da diğer tıbbi girişimlerin uygun veya kabul edilebilir olmadığı ve uygulanmadığı lokal olarak ilerlemiş, 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 şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddette veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikim artabilir (bkz. Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

PROCALUT çocuklarda kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez. Yetişkinlerde uygulanan doz kullanılır

4.3. Kontrendikasyonlar

PROCALUT kadınlar ve çocuklarda kontrendikedir.

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.

Cerrahi ya da medikal kastrasyon uygulanan metastatik hastalarda endike değildir.

PROCALUT karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilir. Veriler eliminasyonun, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaşlayabileceği izlenimini vermekte ve bu yavaşlama, bikalutamidin vücutta birikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, PROCALUT orta-ileri derecede şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu 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 PROCALUT tedavisi ile , nadiren görülmüştür (bkz Bölüm 4.8). Bu değişiklikler şiddetliyse, PROCALUT tedavisi durdurulmalıdır.

Hastalığın objektif olarak ilerlediği PSA düzeyleri yüksek hastalarda, PROCALUT tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

Bikalutamidin sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörü olduğu gösterildiğinden, öncelikle CYP 3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlar, PROCALUT ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır (bkz Bölüm 4.3 ve 4.5)

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar R-bikalutamidin bir CYP 3A4 inhibitörü olduğunu; ayrıca daha hafif olmak üzere CYP 2C9, 2C19 ve 2D6 aktivitesi üzerinde de inhibitör etkili 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 degerinde %80'e varan artışlar kaydedilmiştir. Bu artış, terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemli olabilir.

Terfenadin, astemizol ve sisaprid'in PROCALUT ile birlikte kullanılması kontrendikedir.

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 durumun 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. Bu nedenle, kumarin sınıfı antikoagülan kullanmakta olan hastalarda PROCALUT tedavisine başlanması halinde, protrombin zamanının yakından izlenmesi önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi X

Genel tavsiye : Uygulanabilir değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi
PROCALUT kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
PROCALUT kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Bilinmemektedir

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROCALUT'un, araç ve makine kullanırken bazen uyku hali yapabileceği unutulmamalıdır. Bu şekilde etkilenen hastalar dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Özellikle belirtilmediği takdirde aşağıda sıklıkları ile birlikte verilen yan etkiler, PROCALUT 150 mg'ın erken prostat kanseri ile birlikte yapılan çalışma kolunun sonucuna göre belirlenmiştir.

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.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan : Anjiyonörotik ödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Endokrin hastalıkları
Çok yaygın: Jinekomasti[2] ve memede hassasiyet[2]
Yaygın: İktidarsızlık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın : İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıkları
Yaygın: Libidonun azalması

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, uykululuk hali

Vasküler hastalıkları
Yaygın : Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: İnterstisiyel akciğer hastalığı (ölüm durumları bildirilmiştir)

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

Hepato-bilier hastalıkları
Yaygın: Hepatik değişiklikler (transaminaz seviyelerinin, artısı, kolestaz ve sarılığı içeren)[1]
Seyrek: Karaciğer yetmezliği (ölüm durumları bildirilmiştir.)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları
Çok yaygın : Döküntü
Yaygın : Saç dökülmesi,kıllanma saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu, kaşıntı

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan : Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
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.Monoterapi olarak PROCALUT 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili deneyim yoktur. Spesifik bir antidot mevcut olmadığından, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bikalutamid, proteinlere yüksek oranda bağlandığından ve idrara değişmeksizin hiç çıkmadığından diyaliz, doz aşımı tedavisinde yardımcı olamayabilir.
Genel destek bakımı ve bu arada yaşam belirtilerinin sık sık izlenmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-androjenler

ATC kodu: L02BB03

Bikalutamid, başka bir endokrin aktivitesi olmayan, non-steroidal bir antiandrojendir. Doğal veya normal 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 150 mg, lokalize (T1-T2, N0 veya NX, M0) veya lokal olarak ilerlemiş (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 (öncellikle 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.

Prostat kanserinin objektif ilerleme riskinin azalması, hemen bütün hasta gruplarında görülmüşse de en çok,hastalığın ilerleme riskinin en yüksek olduğu hastalarda görülmüştür. Bu nedenle doktorlar, prostat kanserinin ilerleme riski düşük olan hastalarda, özellikle adjuvan tedavi olarak radikal prostatektomiyi takiben izlenecek en iyi tıbbi stratejinin, hormonal tedaviyi hastalığın ilerlediğini gösteren belirtiler ortaya çıkıncaya kadar ertelemek olduğu kararını verebilir.

9.7 yıllık medyan izleme süresinde, %31.4 mortalite ile (nispi risk=1.01; %95 güven aralığı 0.94-1.09) herhangi bir genel sağkalım farkı görülmemiştir. Bununla birlikte eksplorasyon amacıyla yapılan alt grup analizlerinde bazı eğilimler ortaya çıkmıştır.

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

Tablo 1 Lokal ilerlemiş hastalıkta tedavi alt gruplarına göre progresyonsuz sağ kalım

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n=657)	Bikalutamid 150 mg Plasebo	19.7 39.8	36.3 59.7	52.1 70.7	73.2 79.1
Radyoterapi (n=305)	Bikalutamid 150 mg Plasebo	13.9 30.7	33.0 49.4	42.1 58.6	62.7 72.2
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg Plasebo	7.5 11.7	14.4 19.4	19.8 23.2	29.9 30.9

Tablo 2 Lokal ilerlemiş 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 Plasebo	14.2 17.0	29.4 36.4	42.2 53.7	65.0 67.5
Radyoterapi (n=305)	Bikalutamid 150 mg Plasebo	8.2 12.6	20.9 23.1	30.0 38.1	48.5 53.3
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg Plasebo	4.6 4.2	10.0 8.7	14.6 12.6	22.4 20.2

Tek başına bikalutamid 150 mg kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki ilerlemesiz sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. Bu hastalar plasebo verilenlere kıyasla sağkalımda azalma eğilimi de göstermiştir (Nispi risk = 1.15; %95 Güven aralığı 1.00 – 1.32). Bu eğilim göz önünde tutulduğunda bikalutamid 150 mg kullanılmasının fayda–risk profilinin, bu hastalarda olumlu olmadığı düşünülmüştür.

Ayrı bir programda bikalutamid 150mg'ın, lokal olarak ilerlemiş, 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 birleştirilmiş analiz sonuçlarıyla gösterilmiştir. Medyan 6.3yıllık tedavi tamamlandığında hastaların %56'sında mortalite görülmüş, bikalutamid 150mg ve kastrasyon tedavileri arasında, sağkalım bakımından anlamlı hiçbir fark görülmemiştir (Nispi risk 1.05 %95 Güven aralığı 0.81-1.36); bununla birlikte her 2 tedavinin eşdeğer olduğu sonucuna, istatistik olarak varılamamıştır.

Daha önce hiç tedavi görmemiş, metastatik (M1) prostat kanseri olan toplam 805 hastanın katıldığı, %43 mortalite görülen 2 çalışmanın birleştirilmiş analiz sonuçları, bikalutamid 150mg'ın, sağkalım süresi bakımından kastrasyondan daha az etkili olduğunu (Nispi risk 1.30 %95 Güven aralığı 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, rasemik bir karışımdır ve antiandrojen aktivitesinin neredeyse tamamını Renantiyomeri gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Bikalutamid, oral kullanım sonrası iyi emilir.

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. (S)-enantiyomeri, (R)-enantiyomerine kıyasla vücuttan daha çabuk uzaklaştırılır. (R)-enantiyomerinin plazma eliminasyon yarı ömrü, 1 hafta kadardır.

Günlük kullanımda PROCALUT'in (R) -enantiomeri uzun yarılanma ömrünün sonucu olarak plazmada 10 katına çıkar ve bikalutamid'in günlük tek doz olarak kullanılması sağlanır.

Biotransformasyon:
Bikalutamid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (Rasematın %96'sı, (R)-enantiyomerinin %99'undan fazlası) ve büyük ölçüde metabolize edilir (oksidasyon ve glukuronidasyon); metabolitleri, böbrekler ve safra yoluyla yaklaşık olarak birbirine eşit oranlarda olmak üzere vücuttan uzaklaştırılır.

PROCALUT'un günlük 50 mg'lık doz uygulanması sonucu (R)- enantiomerin sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunun 9 mikrogram/ml civarında olduğu tespit edilmiştir. Sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunda total dolaşan enantiomerlerin %99'u aktif olarak üstün olan (R)- enantiomeridir.

(R)-enantiyomerinin farmakokinetiği hastanın yaşından, böbrek bozukluğundan veya hafif-orta şiddetteki karaciğer bozukluğundan etkilenmez. (R)- enantiyomerinin, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda plazmadan daha yavaş uzaklaştırıldığı yönünde kanıtlar vardır.

Eliminasyon:
Klinik çalışmaların birinde, PROCALUT 150 kullanan erkeklerin menisindeki ortalama Rbikalutamid konsantrasyonu 4.9 mikrogram/ml olarak ölçülmüştür. Cinsel ilişki sırasında kadına geçebilecek bikalutamid miktarı düşük olup yaklaşık 0.3 mikrogram/kg kadardır; bu miktar, laboratuvar hayvanlarının yavrularında değişikliklere neden olmak için gereken miktardan daha azdır. Böbrekler ve safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır.

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 bozukluğundan etkilenmez. (R)-enantiyomerinin, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda plazmadan daha yavaş uzaklaştırıldığı yönünde kanıtlar vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bikalutamid hayvanlarda güçlü bir antiandrojen ve mikst fonksiyon oksidaz enziminin indükleyicisidir. Hedef-organlardaki değişiklikler ve bu arada tümör indüksiyonu (Leydig hücreleri, tiroid, karaciğer) bu aktivitelerle ilişkilidir. Enzim indüksiyonu, insanlarda gözlenmemiştir ve hayvanlarda elde edilen söz konusu bulguların hiçbiri, prostat kanseri hastalarının tedavisi açısından önemli kabul edilmemektedir. Seminifer tubulüs atrofisi, antiandrojenlerin bir sınıf etkisidir ve incelenen bütün türlerde gözlenmiştir. Sıçanlarda 12 ay devam eden, tekrarlanan toksisite çalışmasından 24 hafta sonra testis atrofisinin tamamen düzeldiği görülmüşür ama üreme çalışmalarında fonksiyonel düzelme, 11 haftalık uygulamanın sona ermesinden 7 hafta sonra elde edilmiştir. İnsanlarda bir süre subfertilite olabileceği kabul edilmelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
PVP K30
Sodyum starch glycolate
Magnezyum stearat
Opadry white (Opadry açılımı: HPMC 5 cP ; Titanyum dioksit ; PEG 400)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^0C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Özel bir kullanma talimatı yoktur

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 40

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 0216 492 57 08

Faks : 0216 334 78 88

E-posta : info@kocakilac.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