

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALUX 50 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bikalutamid50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir)36 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, bikonveks, yuvarlak, film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CALUX, LHRH analogları veya cerrahi kastrasyon ile kombine olarak ilerlemiş 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.

CALUX 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 şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikim artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

CALUX çocuklarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez. Yetişkinlerde uygulanan doz kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CALUX kadınlar ve çocuklarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

CALUX etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık

gösterdiği bilinen hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

CALUX'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.

CALUX karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilir. Veriler eliminasyonun, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaşlayabileceği izlenimini vermekte ve bu yavaşlama, bikalutamidin vücutta birikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, CALUX orta-ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

Şiddetli karaciğer değişiklikleri ve karaciğer yetmezliği bikalutamid tedavisi ile nadiren görülmüştür ve ölümlerle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.8). Bu değişiklikler şiddetliyse, CALUX tedavisi durdurulmalıdır.

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

Bikalutamidin sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörü olduğu gösterildiğinden, öncelikle CYP 3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlar, CALUX 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 eşzamanlı ilaçlar alan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5) doktorlar, CALUX tedavisini başlatmadan önce Torsade de pointes potansiyeli dahil olmak üzere yarar risk oranını değerlendirmelidir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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 CYP 3A4 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 CALUX ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) ve CALUX siklosporin ve kalsiyum kanal blokörleri gibi ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. İlacın etkisini arttırdığı veya istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığını gösteren kanıtlar varlığında, bu ilaçlarda dozun azaltılması gerekebilir. Siklosporin kullanan hastalarda CALUX tedavisine başlandığı ya da CALUX kullanımı durdurulduğu zaman, siklosporin plazma konsantrasyonlarının ve hastanın klinik durumun yakından izlenmesi önerilir.

Simetidin veya ketokonazol gibi ilaç oksidasyonunu inhibe edebilen ilaçlarla birlikte CALUX'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 CALUX tedavisine başlanması halinde, protrombin zamanının yakından izlenmesi önerilir.

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabileceğinden, bikalutamidin 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 Torsade de pointes'i indüklediği bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerle yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: X.

Genel tavsiye: Uygulanabilir değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

CALUX kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

CALUX kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CALUX'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.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kansızlık

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyonörotik ödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Cinsel isteğin azalması, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Uyku hali

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Miyokard enfarktüsü (ölüm durumları bildirilmiştir)⁴, kalp yetmezliği⁴

Bilinmeyen: QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı⁵ (ölüm durumları bildirilmiştir)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, bulantı

Yaygın: Hazımsızlık, midede gaz toplanması

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, transaminaz seviyelerinin artışı¹

Seyrek: Karaciğer yetmezliği² (ölüm durumları bildirilmiştir)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Saç dökülmesi, kıllanma/saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu, deri döküntüsü, kaşıntı

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet³

Yaygın: İktidarsızlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, ödem

Yaygın: Göğüs ağrısı

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

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

² Pazarlama sonrası verilerin incelenmesinden sonra istenmeyen ilaç reaksiyonu olarak listelenmiştir. Sıklık, 150 mg EPC çalışmalarında açık etiketli bikalutamid kolunda tedavi gören hastalarda bildirilen istenmeyen karaciğer yetmezliği olaylarının insidansından belirlenmiştir.

³ Kastrasyon ile birlikte kullanımda azalabilir.

⁴ Prostat kanseri tedavisinde kullanılan anti-androjenler ve LHRH agonistlerini içeren farmakoepidemioloji 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.

⁵ Pazarlama sonrası verilerin incelenmesinden sonra istenmeyen ilaç reaksiyonu olarak listelenmiştir. Sıklık, 150 mg EPC çalışmalarının randomize tedavi döneminde bildirilen istenmeyen interstisyel pnömoni olaylarının insidansından belirlenmiştir.

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 antidotu yoktur. Tedavi semptomatik olmalıdır. Bikalutamid, idrarda değişmemiş halde bulunmadığından ve yüksek miktarda proteine bağlandığından diyaliz tedavisi uygun olmayabilir Genel destek tedavisi ile hastanın yaşamsal verileri izlenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-androjen

ATC kodu: L02BB03

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. Bikalutamid tedavisinin durdurulması, bazı hastalarda klinik olarak, antiandrojen çekilme sendromu ile sonuçlanabilir.

Bikalutamid rasemiktir ve antiandrojen aktivitesinin büyük bir kısmı (R)-enantiomere aittir.

5.2. Farmakokinetik 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 böbrekler ve safra yoluyla yaklaşık olarak birbirine eşit oranlarda olmak üzere vücuttan uzaklaştırılır.

Biyotransformasyon:

(S)-enantiomeri (R)-enantiomerine kıyasla hızlı bir şekilde atılmakta olup, (R)-enantiomerinin plazma eliminasyonu yarı ömrü yaklaşık 1 haftadır.

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

Bikalutamid'in günlük 50 mg'lık doz uygulanması sonucu (R)- enantiomerin sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunun 9 mikrogram/ml civarında olduğu tespit edilmiştir. Sabit

düzydeki plazma konsantrasyonunda total dolaşan enantiomerlerin %99'u aktif olarak üstün olan (R)- enantiomeridir.

Eliminasyon:

Klinik çalışmaların birinde, bikalutamid 150 mg kullanan erkeklerin menisindeki ortalama R-bikalutamid 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

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

Böbrek yetmezliği

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiđi hastanın böbrek bozukluđundan 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 potansiyel antiandrojen ve oksidaz enzim indüksiyonu sağlar. Hayvanlarda tümör indüksiyonu da dahil olmak üzere hedef organ değişiklikleri bu aktivite ile ilgilidir Klinik öncesi deneyler sonucu elde edilen bu verilerin hiçbirisi ilerlemiş prostat kanserli hastaların tedavisi ile ilgili değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30

Krospovidon

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir)

Magnezyum stearat

Opadry II Beyaz Y1-7000

Hipromelloz

Polietilen glikol

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın yapısı ve içeriği

Kutuda, şeffaf PVC/aluminyum folyo blister ambalajda (28 adet) kullanıma sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2014/129

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ