

## 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:

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı) 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 progresyon riski yüksek olan lokal olarak ilerlemiş 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 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 ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikme 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.

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 karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

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

Hastalığın objektif olarak ilerlediği PSA düzeyleri yüksek hastalarda, PROCALUT tedavisine kesilmelidir.

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

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.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

*In vitro* çalışmalar R-bikalutamidin bir 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 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. Bu nedenle, kumarin sınıfı antikoagülan kullanmakta olan hastalarda PROCALUT tedavisine başlanması halinde, protrombin zamanının yakından izlenmesi önerilir.

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 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**

**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**

Bilinmemektedir

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

PROCALUT araç ve makine kullanırken bazen 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: 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**

Yaygın: Baş dönmesi, uyku hali

### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmeyen: 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<sup>e</sup> (ölüm vakaları bildirilmiştir)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, hipertransaminazemi<sup>a</sup>

Seyrek: Karaciğer yetmezliği<sup>d</sup> (ölüm vakaları bildirilmiştir)

### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Çok yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın: Saç dökülmesi, kılınma / saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu<sup>c</sup>, kaşıntı

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Hematüri

## Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet<sup>b</sup>

Yaygın: İktidarsızlık

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: göğüs ağrısı, ödem

## Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

<sup>a</sup> Karaciğer değişiklikleri nadiren şiddetlidir ve sıklıkla geçici olup, devam eden tedavide veya tedavinin kesilmesini takiben düzelir.

<sup>b</sup> Monoterapi olarak 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.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı, 150 mg EPC çalışmalarında açık etiketli bicalutamid kolunda tedavi gören hastalarda rapor edilen advers karaciğer yetmezliği olaylarının insidansından belirlenmiştir.

<sup>e</sup> Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı, 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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. 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: Antiandrojen

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 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 (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 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: Tedavi alt gruplarına göre zaman içinde hastalığı ilerleyen lokal ilerlemiş 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            | 33.0            | 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 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 | 14.2            | 29.4            | 42.2            | 65.0             |
|                                | Plasebo            | 17.0            | 36.4            | 53.7            | 67.5             |
| Radyoterapi (n=305)            | Bikalutamid 150 mg | 8.2             | 20.9            | 30.0            | 48.5             |
|                                | Plasebo            | 12.6            | 23.1            | 38.1            | 53.3             |
| Radikal prostatektomi (n=1719) | Bikalutamid 150 mg | 4.6             | 10.0            | 14.6            | 22.4             |
|                                | Plasebo            | 4.2             | 8.7             | 12.6            | 20.2             |

Tek başına bicalutamid 150 mg kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki ilerlemesiz sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. Radyoterapi (HR=0.98; %95 CI 0.80-1.20) veya radikal prostatektomi sonrası (HR=1.03; %95 CI 0.85 -1.25) sonrası adjuvan terapi olarak bicalutamid 150 mg kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki toplam sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. İzleyerek beklenecek olan lokalize hastalığa sahip hastalar plasebo verilenlere kıyasla azalan sağkalım eğilimi de göstermiştir (Nispi risk = 1.15; %95 Güven aralığı 1.00 – 1.32). Bu eğilim göz önünde tutulduğunda bicalutamid 150 mg kullanılmasının fayda–risk profilinin, bu hastalarda olumlu olmadığı düşünülmüştür.

Ayrı bir programda bicalutamid 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 6.3 yıllık tedavi tamamlandığında hastaların %56’sında mortalite görülmüş, bicalutamid 150mg ve kastrasyon tedavileri arasında, sağkalım bakımından anlamlı herhangi bir 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, bicalutamid 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.

Bicalutamid, antiandrojen aktivitesi neredeyse sadece R-enantiomerinde olan bir rasemattır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Bicalutamid, 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 (Rasematın %96'sı, (R)-enantiyomerinin %99'undan fazlası) ve kapsamlı şekilde metabolize edilir (okidasyon ve glukuronidasyon) ve metabolitleri, yaklaşık olarak eşit oranlarda böbrekler ve safra ile atılır.

### Biyotransformasyon:

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

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

Günlük bikalutamid 150 mg uygulaması sırasında (R)-enantiomerinin sabit düzey plazma konsantrasyonları yaklaşık 22 mikrogram/ml olarak ölçülmüştür. Sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunda total dolaşan enantiomerlerin %99'u aktif olarak üstün olan (R)-enantiomeridir.

### Eliminasyon:

Klinik çalışmaların birinde, bikalutamid 150 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 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 güvenlik 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 tubülüs 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 görülmüştür ama üreme çalışmalarında fonksiyonel düzelme, 11 haftalık uygulamanın sona ermesinden 7 hafta sonra elde edilmiştir. İnsanlarda bir süre subfertilite veya fertilite bozukluğu olabileceği kabul edilmelidir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

PVP K30

Sodyum starch glycolate

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 Yönetmelik”lerine 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](mailto: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**