

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

KALUFAR 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg bikalutamida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 62,7 mg laktoza hidrata, vidjeti dio 4.4
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Kalufar 50 mg tablete su bijele, okrugle bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje uznapređovalog raka prostate kod odraslih u kombinaciji s analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH analogom) ili kirurškom kastracijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Odrasli muškarci, uključujući i starije: jedna tableta (50 mg) jednom dnevno. Liječenje bikalutamidom treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istodobno s kirurškom kastracijom.

Pedijatrijska populacija

Kalufar je kontraindiciran u djece.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Moguće je povećano nakupljanje lijeka u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Lijek se ne smije davati bolesnicima koji su pokazali preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bikalutamid je kontraindiciran u žena i djece (vidjeti dio 4.6.).

Kontraindicirana je istodobna primjena bikalutamida s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika specijalista.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci upućuju da izlučivanje lijeka iz organizma može biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te bi moglo voditi do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre bikalutamid mora primijeniti s oprezom.

Potrebno je razmotriti periodičko testiranje jetrene funkcije zbog mogućih jetrenih promjena. Većina promjena očekuje se unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije Kalufarom.

Teške jetrene promjene i zatajenje jetre rijetko su zabilježeni uz primjenu lijeka Kalufar, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko su jetrene promjene teške, liječenje ovim lijekom mora se prekinuti.

U muškaraca koji koriste LHRH agoniste uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s od ranije postojećom šećernom bolešću. Stoga je potrebno razmotriti nadziranje razine glukoze u krvi kod bolesnika koji istodobno primjenjuju Kalufar i LHRH agoniste.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP 3A4), zbog čega je potreban oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP 3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Androgenska deprivacijska terapija može produljiti QT interval.

Kod bolesnika koji imaju produljenje QT intervala u anamnezi ili rizične faktore za produljenje QT intervala te kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici trebaju procijeniti omjer koristi i rizika, uključujući potencijal za Torsade de pointes, prije početka liječenja lijekom Kalufar.

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije procijenjen, niti su takve promjene zabilježene u bolesnika koji su primali bikalutamid, bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti prikladnu kontracepciju tijekom, te 130 dana nakon prekida terapije lijekom Kalufar.

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina bilo je prijavljeno u bolesnika koji su konkomitantno primali terapiju bikalutamidom, što može rezultirati produženjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (INR – *engl. International normalised ratio*). Neki slučajevi su bili povezani s povećanim rizikom od

krvarenja. Preporučeno je pažljivo pratiti PV/INR, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Kalufar sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Kalufar sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema dokaza o bilo kojim farmakodinamičnim ili farmakokinetičkim interakcijama bikalutamida i LHRH analoga.

In vitro studije su pokazale da je R-bikalutamid inhibitor citokroma CYP 3A4 te da ima slabiji inhibitorski učinak na aktivnost CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 (CYP) nisu pokazala potencijal za interakciju s bikalutamidom, istodobna primjena bikalutamida i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam za do 80%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Može biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova, naročito ako se pojave znaci pojačanog djelovanja ili nuspojava lijeka.

Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida liječenja lijekom Kalufar.

Potreban je oprez kod primjene Kalufara s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju lijeka, kao npr. cimetidinom i ketokonazolom. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi te pojačati nuspojave.

In vitro studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulant varfarin s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulansa pri istodobnoj primjeni s lijekom Kalufar.

Stoga se preporuča pažljivo praćenje PV/INR-a, u bolesnika koji istovremeno primaju takve antikoagulanse, te je potrebno uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje androgenskom deprivacijskom terapijom može produljiti QT interval, treba pažljivo procijeniti istodobnu primjenu lijeka Kalufar s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, i slični (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Kalufar je kontraindicirana u žena i lijek se ne smije primijenjivati u trudnica.

Dojenje

Kalufar je kontraindiciran tijekom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, opaženo je reverzibilno oštećenje plodnosti u mužjaka (vidjeti dio 5.3.). Kod muškaraca se očekuje razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kalufar ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da katkad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom, mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

U ovom poglavlju je učestalost nuspojava klasificirana na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjeni libido Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omaglica
	Često	Somnolencija
Srčani poremećaji	Često	Infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) ⁴ , Zatajenje srca ⁴
	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	Manje često	Intersticijska bolest pluća ⁵ (zabilježeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u abdomenu Konstipacija Mučnina
	Često	Dispepsija

		Flatulencija
Poremećaji jetre i žući	Često	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹
	Rijetko	Zatajenje jetre ² (zabilježeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija Hirzutizam/ponovni rast kose Suha koža Pruritus Osip
	Rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	Ginekomastija i osjetljivost grudi ³
	Često	Erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija Edem
	Često	Bol u prsištu
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne težine

¹ Jetrene promjene su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne naravi te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

² Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet.

Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja zatajenja jetre u skupini ispitanika koji su dobivali bicalutamid u dozi od 150 mg u otvorenim krakovima studija EPC programa (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

³ Može se smanjiti s istodobnom kastracijom.

⁴ Zabilježeno u farmakoepidemiološkoj studiji LHRH analoga i antiandrogena korištenih za liječenje raka prostate. Rizik je bio povećan kada je bicalutamid u dozi od 50 mg korišten u kombinaciji s LHRH analogima. Povećanje rizika nije bilo zabilježeno kada je bicalutamid u dozi od 150 mg korišten kao monoterapija za liječenje raka prostate.

⁵ Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet.

Učestalost je utvrđena prema incidenciji štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u studijama EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

Produženje PT/INR-a: nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i bicalutamida (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema iskustava s predoziranjem u ljudi. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak jer se bicalutamid veže za proteine plazme u visokom postotku te se ne pojavljuje u mokraći nepromijenjen. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući stalni nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, anti-androgeni

ATK oznaka: L02BB03

Bicalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se na androgene receptore bez aktivacije genske ekspresije, čime inhibira stvaranje androgena. Ishod te inhibicije je regresija tumora prostate.

Prekid terapije bicalutamidom može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „*antiandrogenim sindromom ustezanja*“.

Bicalutamid je racemat, kod kojeg antiandrogena aktivnost gotovo isključivo potječe od (R)-enantiomera.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bicalutamid se nakon primjene kroz usta dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana ima klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Bicalutamid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (racemat 96%, (R)-enantiomer > 99%) i ekstenzivno metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Njegovi metaboliti eliminiraju se putem bubrega i žuči u približno jednakim udjelima.

Biotransformacija

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, dok (R)-enantiomer ima poluvrijeme eliminacije oko jedan tjedan.

Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi deset puta je veće pri svakodnevnoj primjeni bicalutamida, što je posljedica njegova dugog poluvremena.

Tijekom svakodnevne primjene bicalutamida u dozi od 50 mg, primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 9 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže na predominantni (R)-enantiomer otpada 99% ukupno cirkulirajućih enantiomera.

Eliminacija

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna koncentracija R-bicalutamida u sjemenu muškaraca koji su primali bicalutamid u dozi od 150 mg iznosila je 4,9 µg/ml. Količina bicalutamida koja bi se mogla prenijeti partnerici tijekom seksualnog odnosa je mala i iznosi oko 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utječu dob, narušena funkcija bubrega ili blago do umjereno narušena funkcija jetre. Postoje dokazi da se u bolesnika s teško narušenom funkcijom jetre (R)-enantiomer još sporije izlučuje iz plazme.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući indukciju tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima, povezane su s tim djelovanjem. Induciranje enzima nije primijećeno u ljudi i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema značaja za liječenje bolesnika s rakom prostate. Atrofija sjemenih kanalića testisa očekivani je učinak razreda antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6 odnosno 12 mjeseci u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci.

U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana doziranja, ali je oporavak zapažen nakon 7 tjedana bez doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Povidon K-25

Magnezijev stearat

Ovojnica:

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2 x 14 tableta) u PVC/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-425313835

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.09.2010./30.09.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. ožujak 2024.