

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Lek 50 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 57 mg laktoze in 0,0154 mmol (0,3528 mg) natrija.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Okrogle in bele, filmsko obložene tablete s premerom približno 7 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

*Kombinirana terapija z zdravilom Bikalutamid Lek 50 mg filmsko obložene tablete:*

Zdravljenje napredovalega raka prostate v kombinaciji z analogi luteotropin sproščajočega hormona (LHRH) ali kirurško kastracijo.

*Samostojna terapija s 3 filmsko obloženimi tabletami zdravila Bikalutamid Lek 50 mg (150 mg bikalutamida):*

Zdravilo Bikalutamid Lek 50 mg filmsko obložene tablete v odmerku 150 mg je namenjeno tako za samostojno kot za adjuvantno zdravljenje po radikalni prostatektomiji oziroma radioterapiji pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate in z visokim tveganjem za napredovanje bolezni (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

*Kombinirana terapija z zdravilom Bikalutamid Lek 50 mg filmsko obložene tablete:*

Odrasli moški, vključno s starejšimi bolniki: ena tableta (50 mg) enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Zdravljenje z bikalutamidom se lahko začne 3 dni prej ali istočasno z uvedbo analoga LHRH ali kirurško kastracijo.

Okvara ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter: pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter se lahko pojavi kopičenje (glejte poglavje 4.4).

*Samostojna terapija s 3 filmsko obloženimi tabletami zdravila Bikalutamid Lek 50 mg (150 mg bikalutamida):*

Odrasli moški, vključno s starejšimi bolniki: tri tablete (150 mg) enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Bikalutamid v odmerku 150 mg je treba jemati neprekinjeno najmanj 2 leti oziroma do napredovanja bolezni.

Okvara ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter: pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter se lahko pojavi kopičenje (glejte poglavje 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah in otrocih (glejte poglavje 4.6).

Bikalutamida se ne sme jemati sočasno s terfenadinom, astemizolom in cisapridom (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uvedba zdravljenja mora biti nadzorovana z zdravnikom specialistom.

Bikalutamid se v veliki meri presnovi v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri osebah s hudo okvaro jeter eliminira počasneje, kar lahko poveča njegovo

kopičenje. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je zato treba bikalutamid uporabljati previdno.

Zaradi možnih jetrnih sprememb so priporočljive redne kontrole delovanja jeter. Spremembe jetrnega delovanja se večinoma pojavljajo v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

Hude jetrne spremembe in jetrne odpovedi so med zdravljenjem z bikalutamidom redko zasledili in poročali so tudi o smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo hude spremembe, je treba zdravljenje z bikalutamidom prekiniti.

Bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP3A4). Zaradi tega je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki se pretežno presnavljajo s pomočjo CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT. Pri bolnikih z anamnezo ali dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), mora zdravnik oceniti razmerje med tveganjem in koristjo, vključno z možnostjo *Torsade de pointes* pred začetkom terapije z bikalutamidom.

Antiandrogeno zdravljenje lahko povzroči morfološke spremembe spermatozoev. Čeprav vpliv bikalutamida na morfologijo spermijev ni bil ovrednoten in poročil o tovrstnih spremembah pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid ni bilo, morajo bolniki in/ali njihovi partnerji upoštevati ustrezne kontracepcijske ukrepe med zdravljenjem in še 130 dni po zaključenem zdravljenju z bikalutamidom.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli bikalutamid in kumarinske antikoagulate, so opazili okrepitev učinka kumarinskih antikoagulantov, kar se lahko kaže kot zvečanje protrombinskega časa (PT) in mednarodnega umerjenega razmerja (*International Normalised Ratio - INR*). Nekateri od teh primerov so bili povezani s tveganjem za krvavitve. Priporočeno je skrbno spremljanje PT/INR pri bolnikih, ki sočasno prejema kumarinske antikoagulate in bikalutamid. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### *Kombinirana terapija z zdravilom Bikalutamid Lek 50 mg filmsko obložene tablete:*

Pri moških, ki so prejeli agoniste LHRH, so opazili zmanjšano toleranco za glukozo. To se lahko kaže kot sladkorna bolezen ali izguba glikemičnega nadzora pri osebah s predobstoječo sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, ki prejema bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH, je zato treba spremljati vrednosti krvnega sladkorja.

#### *Samostojna terapija s 3 filmsko obloženimi tabletami zdravila Bikalutamid Lek 50 mg (150 mg bikalutamida):*

Pri bolnikih z objektivnimi znaki napredovanja bolezni, ki jih spremljajo tudi povišane vrednosti PSA, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z bikalutamidom.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med bikalutamidom in analogi LHRH ni znakov farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Študije *in vitro* so pokazale, da R-bikalutamid zavira CYP3A4, manj pa zavira CYP2C9, 2C19 in 2D6.

Klinične študije, v katerih so kot označevalec aktivnosti citokroma P450 (CYP) uporabili antipirin, sicer niso odkrile znakov možnega medsebojnega delovanja midazolama in bikalutamida, toda povprečna izpostavljenost midazolamu (AUC) se je po 28-dnevni sočasni uporabi z bikalutamidom povečala za vse do 80 %. Takšen porast bi lahko bil pomemben za zdravila z nizkim terapevtskim indeksom. Zato je kontraindicirana sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom in cisapridom (glejte poglavje 4.3), potrebna pa je tudi previdnost med sočasno uporabo bikalutamida in zdravil, kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Potrebno utegne biti zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če obstajajo znaki močnejših ali neželenih učinkov zdravila. Med uporabo ciklosporina je priporočljivo po uvedbi ali opustitvi bikalutamida natančno nadzirati koncentracijo ciklosporina v plazmi in bolnikovo klinično stanje.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju bikalutamida z drugimi zdravili, ki lahko zavrejo oksidacijo zdravila, npr. s cimetidinom ali ketokonazolom. Teoretično bi to lahko povečalo koncentracijo bikalutamida v plazmi, to pa bi lahko teoretično povzročilo več neželenih učinkov.

Pri sočasni uporabi varfarina in ostalih kumarinskih antikoagulantov z bikalutamidom, so poročali o povečanem učinku varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov.

Ker lahko zdravljenje z deprivacijo androgenov podaljša interval QT, je treba previdno oceniti sočasno jemanje bikalutamida z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT ali zdravili, ki lahko povzročijo *Torsade de pointes*, kot so razred IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razred III (npr. amiodaron, sotalol,

dofetilid, ibutilid) antiaritmčna zdravila, metadon, moksifloksacin, antipsihotiki, itd. (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah, zato se ga nosečnicam ne sme dajati.

##### Dojenje

Bikalutamid je kontraindiciran v obdobju dojenja.

##### Plodnost

Pri študijah na živalih so opazili reverzibilno poslabšanje plodnosti pri samcih (glejte poglavje 5.3). Pri moških je treba predpostaviti pojav obdobja zmanjšane plodnosti ali neplodnosti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bikalutamid naj ne bi vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Opozoriti pa je treba, da se občasno lahko pojavita omotica ali zaspanost.

Bolniki, ki se jim pojavi kaj takšnega, morajo biti previdni.

#### 4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki opredeljeni na naslednji način:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$  bolnikov), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  bolnikov), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$  bolnikov), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$  bolnikov), zelo redki ( $< 1/10.000$  bolnikov), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Bikalutamid 150 mg filmsko obložene tablete - samostojna terapija</b>	<b>Bikalutamid 50 mg filmsko obložene tablete – kombinirana terapija</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosto		anemija
	pogosto	anemija	
Bolezni imunskega sistema	občasno	preobčutljivost, angioedem in urtikarija	preobčutljivost, angioedem in urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	pogosto	zmanjšan tek	zmanjšan tek

Psihiatrične motnje	pogosto	zmanjšan libido, depresija	zmanjšan libido, depresija
Bolezni živčevja	zelo pogosto		omotičnost
	pogosto	omotičnost, somniačenca	somniačenca
Bolezni srca	pogosto		miokardni infarkt (poročali so o smrtnih primerih) <sup>1</sup> , srčno popuščanje <sup>1</sup>
	Neznana pogostnost	podaljšanje QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	podaljšanje QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosto		navali vročine
	pogosto	navali vročine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasno	intersticijska bolezen pljuč <sup>2</sup> (poročali so o smrtnih primerih)	intersticijska bolezen pljuč <sup>2</sup> (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni prebavil	zelo pogosto		bolečine v trebuhu, zaprtje, navzea
	pogosto	bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, flatulenca, navzea	dispepsija, flatulenca
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosto	hepatotoksičnost, zlatenica, zvišane vrednosti transaminaz <sup>3</sup>	hepatotoksičnost, zlatenica, zvišane vrednosti transaminaz <sup>3</sup>
	redko	odpoved jeter <sup>4</sup> (poročali so o smrtnih primerih)	odpoved jeter <sup>4</sup> (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosto	izpuščaj	
	pogosto	alopecija, hirsutizem/ponovna rast dlak, suha koža <sup>5</sup> , srbenje	alopecija, hirsutizem/ ponovna rast dlak, suha koža, srbenje, izpuščaj
	redko	fotosenzitivnostne reakcije	fotosenzitivnostne reakcije
Bolezni sečil	zelo pogosto		hematurija
	pogosto	hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosto	ginekomastija in občutljivost dojk <sup>6</sup>	ginekomastija in občutljivost dojk <sup>7</sup>
	pogosto	erektilna disfunkcija	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosto	astenija	astenija, edemi
	pogosto	bolečine v prsnem košu, edemi	bolečine v prsnem košu

Preiskave	pogosto	povečanje telesne mase	povečanje telesne mase
-----------	---------	------------------------	------------------------

<sup>1</sup> Opazili so ga v farmakoepidemiološki študiji zdravljenja raka prostate z LHRH agonisti in antiandrogeni. Tveganje se je povečalo, če je bilo zdravilo bikalutamid 50 mg uporabljeno sočasno z LHRH agonisti, nasprotno niso opazili tveganja, če je bilo zdravilo bikalutamid 150 mg uporabljeno samostojno za zdravljenje raka prostate.

<sup>2</sup> Naveden kot neželeni učinek glede na postmarketinške podatke. Frekvenca je bila določena glede na pogostnost poročanih neželenih dogodkov intersticijske pljučnice bolnikov, ki so prejeli 150 mg bikalutamida v randomiziranem obdobju zdravljenja v EPC študijah.

<sup>3</sup> Jetrne spremembe so redko hude in so bile ponavadi prehodne; minile ali izboljšale so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi (glejte poglavje 4.4).

<sup>4</sup> Naveden kot neželeni učinek glede na postmarketinške podatke. Frekvenca je bila določena glede na pogostnost poročanih neželenih dogodkov jetrne odpovedi pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg bikalutamida v odprtih EPC študijah.

<sup>5</sup> Zaradi uporabe terminološkega dogovora v EPC študiji so neželeni učinek "suha koža" označevali kot COSTART termin "izpuščaj". Za 150 mg odmerka bikalutamida ni ločenega opisa frekvence, posledično se pričakuje enaka pogostnost kot za 50 mg odmerka.

<sup>6</sup> Pri večini bolnikov, ki prejemajo samostojno terapijo z bikalutamidom v odmerku 150 mg, se pojavijo ginekomastija in/ali bolečine v prsih. V študijah so bili ti simptomi opredeljeni kot resni pri do petih odstotkih bolnikov. Lahko se zgodi, da ginekomastija po prenehanju zdravljenja ne izgine sama od sebe, še zlasti, če je bilo zdravljenje dolgotrajno.

<sup>7</sup> Lahko se zmanjša s sočasno kastracijo.

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri človeku ni. Specifičnega antidota ni; zdravljenje mora biti simptomatsko. Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine in se nespremenjen ne pojavlja v urinu, zato dializa predvidoma ne

koristi. Indicirana je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim nadziranjem vitalnih znakov.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, antiandrogeni.

ATC oznaka: L02BB03

#### Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroiden antiandrogen, ki nima drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgenske receptorje, ne da bi aktiviral izražanje genov, in tako zavre androgenski stimulus. Posledica tega zavrtja je nazadovanje tumorjev prostate. Klinično lahko prekinitev bikalutamida v podskupini bolnikov povzroči antiandrogenski odtegnitveni sindrom.

Bikalutamid je racemat; njegovo antiandrogensko delovanje gre skoraj izključno na račun (R)-enantiomera.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Bikalutamid 150 mg kot zdravilo za bolnike z lokalnim (T1-T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredujočim (T3-T4, katerikoli N, M0; T1-T2, N+, M0) ne-metastaznim rakom prostate so preučevali v kombinirani analizi treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih raziskav pri 8113 bolnikih, ki so prejeli bikalutamid v odmerku 150 mg kot takojšnje hormonsko zdravljenje ali kot adjuvantno zdravljenje po radikalni prostatektomiji ali radioterapiji (predvsem z zunanjim obsevanjem). V medianem času sledenja (7,4 leta) se je pri 27,4 % oziroma 30,7 % vseh bolnikov, ki so prejeli bikalutamid oziroma placebo, pojavilo objektivno napredovanje bolezni.

Manjše tveganje objektivnega napredovanja bolezni je bilo opaziti v večini skupin bolnikov, najizrazitejše pa je bilo pri bolnikih z najvišjo stopnjo tveganja za poslabšanje bolezni. Iz tega razloga se lahko zdravnik odloči, da je optimalna strategija zdravljenja za bolnika z nizko stopnjo tveganja za poslabšanje bolezni, zlasti pri adjuvantni terapiji po radikalni prostatektomiji, počakati s hormonskim zdravljenjem, dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni.

V medianem času sledenja (7,4 leta) z 22,9-odstotno smrtnostjo niso opazili razlike v celokupnem preživetju (razmerje tveganja=0,99; 95-odstotni interval zaupanja 0,91 do 1,09). Vendar pa so bili v raziskovalni analizi podskupin opaženi nekateri trendi.



Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju za bolnike z lokalno napredovalim rakom so povzeti v naslednjih preglednicah:

**Table 1.** Preživetje brez napredovanja bolezni pri lokalno napredovali bolezni v terapevtskih podskupinah

Analizirana populacija	Dogodki (%) pri bolnikih, ki so prejeli bicalutamid	Dogodki (%) pri bolnikih, ki so prejeli placebo	Razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)
Nadzorovano opazovanje	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 do 0,73)
Radioterapija	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 do 0,78)
Radikalna prostatektomija	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 do 0,91)

**Table 2.** Celokupno preživetje pri lokalno napredovali bolezni v terapevtskih podskupinah

Analizirana populacija	Smrti (%) pri bolnikih, ki so prejeli bicalutamid	Smrti (%) pri bolnikih, ki so prejeli placebo	Razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)
Nadzorovano opazovanje	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 do 1,01)
Radioterapija	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 do 0,95)
Radikalna prostatektomija	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 do 1,39)

Pri bolnikih z lokalnim rakom prostate, ki so prejeli samo bicalutamid, niso opazili pomembnejših razlik v preživetju brez napredovanja bolezni. Pri tej skupini bolnikov so zabeležili celo trend zmanjšane preživetja v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela placebo (razmerje tveganja=1,16; 95-odstotni interval zaupanja 0,99 do 1,37). Na podlagi tega se ocenjuje, da razmerje med koristjo in tveganjem uporabe bicalutamida ni v prid tej skupini bolnikov.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Bicalutamid se po peroralni uporabi dobro absorbira. Ni dokazov, da bi hrana klinično pomembno vplivala na biološko uporabnost.

### Porazdelitev

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro odstrani; (R)-enantiomer ima eliminacijski razpolovni čas iz plazme približno 1 teden.

Med vsakodnevno uporabo bikalutamida se (R)-enantiomer zaradi svojega dolgega razpolovnega časa približno 10-kratno nakopiči v plazmi.

Med vsakodnevno uporabo 50mg odmerkov bikalutamida je ugotovljena koncentracija (R)-enantiomera v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 9 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja gre 99 % vseh enantiomerov v obtoku na račun prevladujočega aktivnega (R)-enantiomera.

Na farmakokinetiko (R)-enantiomera ne vplivajo starost, okvara ledvic ali blaga do zmerna okvara jeter. Izsledki pa kažejo, da se pri osebah s hudo okvaro jeter (R)-enantiomer počasneje eliminira iz plazme.

#### Biotransformacija in izločanje

Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine (racemat 96 %, R-bikalutamid 99,6 %) in se izdatno presnovi (z oksidacijo in glukuronidacijo). Njegovi presnovki se odstranijo skozi ledvice in v žolču v približno enakih deležih. Po izločitvi v žolču pride do hidrolize glukuronidov. V urinu se pojavi rahlo spremenjen bikalutamid.

V klinični študiji je bila povprečna koncentracija (R)-bikalutamida v semenski tekočini moških, ki so prejeli 150-miligramski odmerek bikalutamida, 4,9 mikrograma/ml. Količina bikalutamida, ki se med spolnim odnosom lahko prenese na žensko spolno partnerko, je majhna in znaša približno 0,3 mikrograme/kg. To je manj kot količina, ki je povzročila spremembe pri potomcih laboratorijskih živali.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Bikalutamid je pri živalih močan antiandrogen in induktor mešanofunkcijske oksidaze. S tema vplivoma so pri živalih povezane spremembe ciljnih organov, vključno z indukcijo tumorjev. Pomen za človeka ni znan. Pri ljudeh indukcija encimov ni bila opažena.

Pri vseh preiskovanih vrstah so opazili tudi atrofijo semenskih tubulov, kar je pričakovani učinek skupine antiandrogenov. Reverzibilnost atrofije testisov se je v 6-mesečni študiji na podganah pojavila 4 mesece po zaključenem odmerjanju, ni pa se pojavila tri mesece po 12-mesečni študiji.

Reverzibilnost atrofije testisov se je pri psih pojavila šest mesecev po 12-mesečnem ponavljajočem odmerjanju (odmerki približno 3 do 7 kratnik terapevtske koncentracije pri človeku).

Podaljšani čas do uspešnega parjenja se je pri podganah moškega spola povečal takoj po 11 tednih odmerjanja; izboljšanje pa je bilo opaženo 7 tednov po prenehanju izpostavljenosti bikalutamidu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

***jedro:***

laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
Povidon K 30 (E1201)  
koruzni škrob  
magnezijev stearat (E572)

***obloga:***

metilceluloza  
titanov dioksid (E171)  
triacetin (E1518)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (PVC/Aclar//Alu), v škatli je 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Enoodmerni pretisni omot PVC/Aclar//Alu s 50 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Pretisni omoti so pakirani v škatle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/07/00278/001-012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 3.4.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 10. 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 2. 2019