

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Kabi 150 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg bikalutamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 266,79 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako 'DB04' na eni in gladko površino na drugi strani tablete.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg je indicirano samo ali kot adjuvantno zdravljenje poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate z velikim tveganjem za napredovanje bolezni (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim rakom prostate brez zasevkov, kadar zdravljenje z operativno kastracijo ali drugim medicinskim posegom ni primerno ali ni sprejemljivo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški, vključno s starejšimi bolniki: odmerek je ena 150 mg tableta peroralno enkrat na dan.

Zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg je treba jemati stalno vsaj 2 leti ali do napredovanja bolezni.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter: bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter lahko pride do povečanega kopičenja zdravila (glejte poglavje 4.4).

*Pediatrična populacija*

Bikalutamid je kontraindiciran pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

#### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg je kontraindicirano pri ženskah in otrocih (glejte poglavje 4.6).

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

Sočasno dajanje terfenadina, astemizola ali cisaprida z bikalutamidom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

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

Uvedba zdravljenja mora potekati pod neposrednim nadzorom zdravnika specialista.

Bikalutamid se obsežno presnavlja v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter upočasni njegovo izločanje, kar bi lahko povečalo njegovo kopičenje. Zato je treba bikalutamid pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter uporabljati previdno.

Zaradi možnih jetrnih sprememb so priporočljive redne kontrole delovanja jeter. Večino sprememb v delovanju jeter je mogoče pričakovati v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

Redko so med zdravljenjem z bikalutamidom opazili hude jetrne spremembe in jetrno odpoved, poročali so tudi o smrtnih izidih (glejte poglavje 4.8). Če so spremembe hude, je treba zdravljenje z bikalutamidom prekiniti.

Pri bolnikih, pri katerih bolezen objektivno napreduje in imajo zvišan PSA, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z bikalutamidom.

Ugotovljeno je, da bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP 3A4), zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju z zdravili, ki se presnavljajo pretežno s CYP 3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali bikalutamid, poročali o fotosenzitivnih reakcijah. Bolnikom je treba naročiti, naj se med zdravljenjem z bikalutamidom izogibajo pretiranemu neposrednemu izpostavljanju sončni svetlobi ali UV-svetlobi ter priporočiti uporabo zaščitnih sredstev za sončenje. Če je fotosenzitivna reakcija vztrajna in/ali huda, je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z anamnezo ali dejavniki tveganja za podaljšanja intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), mora zdravnik pred uvedbo bikalutamida oceniti razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravila, vključno z možnostjo za pojav aritmije tipa *torsade de pointes*.

Antiandrogenero zdravljenje lahko povzroči morfološke spremembe pri spermatozoidih. Kljub temu, da učinka bikalutamida na morfologijo sperme niso preučevali in o takih spremembah pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid niso poročali, bi morali bolniki in/ali njihovi partnerji uporabljati ustrezno kontracepcijo med in še 130 dni po končanem zdravljenju z bikalutamidom.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli bikalutamid so poročali o okrepljenih antikoagulacijskih učinkih kumarina, ki ima lahko za posledico povečanje protrombinskega časa (*Prothrombine Time – PT*) in mednarodno umerjenega razmerja (*International Normalised Ratio – INR*). Nekatere primere so povezali s povečanim tveganjem za krvavitve. Svetuje se skrbno spremljanje PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulantna (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

Študije *in vitro* so pokazale, da je (R)-bikalutamid zaviralec CYP 3A4, z manjšim zaviralnim učinkom na delovanje CYP 2C9, 2C19 in 2D6. Čeprav klinične študije, v katerih so kot označevalec aktivnosti citokroma P450 (CYP) uporabili antipirin, niso odkrile znakov medsebojnega delovanja midazolama in bikalutamida, se je po 28-dnevni sočasni uporabi povprečna izpostavljenost midazolamu (AUC) povečala do 80 %. Takšno povečanje bi lahko bilo pomembno pri zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom. Zato je sočasna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida z bikalutamidom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna pri sočasni uporabi bikalutamida z učinkovinami, kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Lahko je potrebno zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če se njihov učinek poveča ali se pojavijo neželeni učinki zdravil. Med uporabo ciklosporina je priporočljivo po uvedbi ali prenehanju zdravljenja z bikalutamidom skrbno spremljati koncentracijo ciklosporina v plazmi in bolnikovo klinično stanje.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju bikalutamida z drugimi zdravili, ki lahko inhibirajo oksidacijo zdravila, npr. s cimetidinom ali ketokonazolom. Teoretično bi se lahko povečala koncentracija bikalutamida v plazmi, kar bi teoretično lahko povzročilo več neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na beljakovinah. Ob sočasnem dajanju z bikalutamidom so poročali o povečanju učinkov varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Če damo zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg bolnikom, ki sočasno prejemajo kumarinske antikoagulate, je priporočljivo skrbno nadzorovati PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulanta (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ker zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT, je treba skrbno pretehtati uporabo bikalutamida sočasno z zdravili, za katere je ugotovljeno, da povzročajo podaljšanje intervala QT, oziroma z zdravili, ki lahko sprožijo aritmijo tipa *torsade de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin in dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki in druga zdravila (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah. Nosečnice in doječe matere ga ne smejo dobivati.

### Dojenje

Bikalutamid je med dojenjem kontraindiciran.

### Plodnost

V študijah na živalih so ugotovili reverzibilno okvaro plodnosti samcev (glejte poglavje 5.3). Pri človeku je treba pričakovati obdobje zmanjšane plodnosti ali neplodnosti.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo verjetno je, da bi bikalutamid zmanjšal bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Opozoriti pa je treba, da se občasno lahko pojavi zaspanost. Bolniki, ki se jim to zgodi, morajo biti previdni.

## 4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki opredeljeni na naslednji način:

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

### Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost, angioedem in urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje apetita
Psihiatrične motnje	pogosti	zmanjšanje libida, depresija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, zaspanost
Srčne bolezni	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	pogosti	navali vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska pljučna bolezen <sup>c</sup> (znani smrtni izidi)
Bolezni prebavil	pogosti	bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija, napenjanje, navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, hipertransaminazemija <sup>a</sup>
	redki	odpoved jeter <sup>d</sup> (znani smrtni izidi)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj
	pogosti	alopecija, hirsutizem/ponovna rast dlak, suha koža <sup>c</sup> , srbenje
	redki	fotosenzitivne reakcije
Bolezni sečil	pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	ginekomastija, občutljivost prsi <sup>b</sup>
	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija
	pogosti	bolečina v prsnem košu, edemi
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

a Jetrne spremembe so redko hude in so bile pogosto prehodne; minile ali izboljšale so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi.

b Pri večini bolnikov, ki dobivajo zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg v monoterapiji, se pojavi ginekomastija in/ali bolečine v prsih. V študijah so bili ti simptomi hudi pri do 5 % bolnikov. Možno je, da ginekomastija po prenehanju zdravljenja ne mine sama od sebe, še zlasti po dolgotrajnem zdravljenju.

c Zaradi dogovora o imenovanju v študijah zgodnjega raka prostate, je neželeni učinek 'suha koža' imenovan 'izpuščaj', skladno s standardom COSTART. Za odmerek zdravila Bikalutamid Kabi 150 mg torej ni mogoče določiti ločenega deskriptorja pogostnosti, vendar so domnevali, da je pogostnost enaka kot pri odmerku 50 mg.

d Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence poročenih neželenih učinkov jetrne odpovedi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo v odprti skupini, ki je prejela zdravilo Bikalutamid Kabi v študiji zdravljenja zgodnjega raka prostate z odmerkom 150 mg.

e Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence poročenih neželenih učinkov intersticijske pljučnice v randomiziranem obdobju zdravljenja zgodnjega raka prostate v študiji z odmerkom 150 mg.

Povečanje PT/INR: med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o medsebojnem delovanju kumarinskih antikoagulantov z bikalutamidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Specifičnega antidota ni; zdravljenje mora biti simptomatsko. Bikalutamid se obsežno veže na beljakovine in se nespremenjen ne izloča z urinom, zato dializa predvidoma ni učinkovita. Indicirana je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, oznaka ATC: L02B B03.

#### Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroiden antiandrogen, ki nima drugih endokrinih učinkov. Veže se na divji tip ali običajni tip androgenskih receptorjev, ne da bi aktiviral izražanje genov, in tako zavre androgenski dražljaj. Posledica te inhibicije je nazadovanje tumorjev prostate. Klinično lahko prekinitev zdravljenja z bikalutamidom pri nekaterih bolnikih povzroči antiandrogenski odtegnitveni sindrom.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg so preučevali kot zdravilo za bolnike z lokaliziranim (T1-T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredovalim (T3-T4, kateri koli N, M0; T1-T2, N+, M0) rakom prostate brez zasevkov v kombinirani analizi treh s placebom kontroliranih dvojno slepih študij, ki so zajele 8.113 bolnikov. V teh študijah je bilo zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg uporabljen kot takojšnje hormonsko zdravljenje ali kot adjuvantno zdravljenje poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije (predvsem obsevanje z zunanjim virom). Po medianem 9,7-letnem spremljanju se je objektivno napredovanje bolezni pojavilo pri 36,6 % vseh bolnikov, ki so dobivali bikalutamid in 38,17 % vseh bolnikov, ki so dobivali placebo.

Zmanjšanje tveganja za objektivno napredovanje bolezni je bilo opazno v večini skupin bolnikov, a je bilo najočitnejše pri tistih z največjim tveganjem za napredovanje bolezni. Zato se zdravniki lahko odločijo, da je najustreznejša strategija zdravljenja pri bolnikih z majhnim tveganjem za napredovanje bolezni (zlasti v primeru adjuvantnega zdravljenja po radikalni prostatektomiji) odložitev hormonskega zdravljenja, dokler ni znakov napredovanja bolezni.

Po medianem 9,7-letnem spremljanju niso ugotovili razlike v celokupnem preživetju: umrljivost je bila 31,4 % (razmerje ogroženosti = 1,01; 95 % IZ od 0,94 do 1,09). Vendar pa so bili pri bolnikih v eksplorativnih analizah podskupin opazni nekateri trendi.

Podatki o preživetju brez napredovanja in celokupnem preživetju v daljšem časovnem obdobju, ki temeljijo na Kaplan-Meierovi oceni za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo so povzeti v naslednjih preglednicah:

**Preglednica 2: Delež bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo in napredovanjem bolezni skozi čas po terapevtskih podskupinah**

Analizirana populacija	Krak zdravljenja	Dogodki (%) pri 3 letih	Dogodki (%) pri 5 letih	Dogodki (%) pri 7 letih	Dogodki (%) pri 10 letih
Nadzarovano opazovanje (n=657)	Bikalutamid Kabi 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid Kabi 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid Kabi 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

**Preglednica 3: Celokupno preživetje pri lokalno napredovali bolezni po terapevtskih podskupinah**

Analizirana populacija	Krak zdravljenja	Dogodki (%) pri 3 letih	Dogodki (%) pri 5 letih	Dogodki (%) pri 7 letih	Dogodki (%) pri 10 letih
Nadzarovano opazovanje (n=657)	Bikalutamid Kabi 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid Kabi 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid Kabi 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so dobivali samo bikalutamid, ni bilo bistvenih razlik v preživetju brez napredovanja. Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so prejeli bikalutamid kot adjuvantno zdravljenje po radioterapiji (razmerje ogroženosti = 0,98; 95 % IZ: 0,80-1,20) ali po radikalni prostatektomiji (razmerje ogroženosti = 1,03; 95 % IZ: 0,85-1,25) ni bilo ugotovljenih značilnih razlik v preživetju. Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki bi sicer bili pod nadzorovanim opazovanjem, je obstajal trend h krajšemu preživetju v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (RO = 1,15; 95 % IZ: 1,00-1,32). Glede na to je profil koristi in tveganj uporabe bikalutamida pri bolnikih z lokalizirano boleznijo ocenjen kot neugoden.

V ločenem programu je bila učinkovitost zdravljenja s bikalutamidom Kabi 150 mg kot terapijo pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate brez zasevkov za katere je bila predpisana takojšnja kastracija, dokazana v kombinirani analizi dveh študij pri 480 predhodno nezdravljenih bolnikih z rakom prostate.

brez zasevkov (M0). Skupna smrtnost 56 % in po mediano 6,3-leta spremljanja, je pokazala, da med zdravljenjem z bikalutamidom in kastracijo ni pomembnih razlik glede preživetja (razmerje ogroženosti = 1,05 [IZ = 0,81-1,36]), vendar pa enakovrednosti obeh načinov zdravljenja ni možno statistično potrditi.

Kombinirana analiza dveh študij pri 805 predhodno nezdravljenih bolnikih z rakom prostate z zasevki (M1), v katerih je bila skupna smrtnost 43 %, je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom Bikalutamid Kabi 150 mg glede preživetja manj učinkovito kot kastracija (razmerje ogroženosti = 1,3 [IZ = 1,04-1,65]), s številčno razliko v pričakovanem času smrti 42 dni (6 tednov) glede na srednje preživetje 2 leti.

Bikalutamid je racemat, katerega antiandrogeno delovanje je skoraj izključno omejeno na (R)-enantiomer.

### Pediatrična populacija

Študije pri pediatričnih bolnikih niso bile izvedene (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Bikalutamid se po peroralnem jemanju dobro absorbira. Ni dokazov, da bi hrana klinično pomembno vplivala na biološko uporabnost.

### Porazdelitev

Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine (racemat 96 %, (R)-bikalutamid > 99 %) in se izdatno presnavlja (z oksidacijo in glukuronidacijo). Njegovi presnovki se v približno enakih deležih izločijo skozi ledvice in z žolčem.

### Biotransformacija

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

Pri vsakodnevem jemanju zdravila Bikalutamid Kabi 150 mg se (R)-enantiomer zaradi svojega dolgega razpolovnega časa približno 10-kratno kopiči v plazmi.

Pri vsakodnevem jemanju zdravila Bikalutamid Kabi 150 mg je ugotovljena koncentracija (R)-enantiomera v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 22 mikrogramov/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja gre 99 % vseh enantiomerov v obtoku na račun prevladujočega aktivnega (R)-enantiomera.

### Izločanje

V klinični študiji je bila povprečna koncentracija (R)-bikalutamida v semenski tekočini moških, ki so dobivali zdravilo Bikalutamid Kabi 150 mg, 4,9 mikrograma/ml. Količina bikalutamida, ki bi jo potencialno lahko dobila partnerka med spolnim odnosom, je majhna, z ekstrapolacijo ocenjena na približno 0,3 mikrograma/kg. To je pod mejo, ki bi lahko povzročila spremembe pri mladičih laboratorijskih živali.

### Posebne skupine bolnikov

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Bikalutamid je pri živalih močan antiandrogen in induktor oksidaznih encimov, ki imajo mešano delovanje. S tem delovanjem so pri živalih povezane spremembe ciljnih organov, vključno z indukcijo tumorjev (Leydigovih celic, ščitnice, jeter). Pri človeku niso ugotovili indukcije encimov. Atrofija

semenskih cevk je pričakovan učinek antiandrogenov kot skupine in so jo opažali pri vseh raziskovanih živalskih vrstah. Atrofija mod je izginila 4 mesece po končanem odmerjanju v 6-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 0,6-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg). Atrofija mod ni izginila 24 tednov po končanem odmerjanju v 12-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 0,9-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg). Po 12-mesečni študiji pri ponavljajočih se odmerkih pri psih (pri odmerkih približno 3-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg) je bila pojavnost atrofije mod po koncu 6-mesečnega obdobja po dajanju zdravila enaka pri psih, ki so prejeli bikalutamid in pri kontrolni skupini psov. V študiji plodnosti (pri odmerkih približno 0,6-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 150 mg) so imeli samci podgan podaljšan čas do uspešne paritve takoj po 11-tedenskem odmerjanju; povrnitev v normalno stanje je bilo opaženo po 7 tednih brez odmerjanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat,  
natrijev karboksimetilškrob, vrsta A,  
brezvodni koloidni silicijev dioksid,  
povidon K30,  
magnezijev stearat.

#### Filmska obloga:

barvilo Opadry White Y-1-7000, ki vsebuje:  
hipromeloza 5 CP (E464),  
makrogol 400,  
titanov dioksid (E171).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Pretisni omoti iz PVC/aluminija z 10 ali 14 tabletami, tako da so velikosti pakiranja 28, 30, 50, 60, 90, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Avstrija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/13/02137/001-007

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

Datum prve odobritve: 21. 2. 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 3. 1. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 3. 2020