

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Teva 150 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg bikalutamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 99,75 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do umazano bela, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako »BCL« na eni in gladko površino na drugi strani tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bikalutamid 150 mg je indicirano kot monoterapija ali kot adjuvantna terapija poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate z visokim tveganjem napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Bikalutamid Teva 150 mg je kot monoterapija 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 starostniki: ena 150 mg tableta peroralno vsak dan.

Zdravilo Bikalutamid Teva je potrebno jemati nepretrgoma vsaj 2 leti oziroma do napredovanja bolezni.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter lahko pride do povečanega kopičenja bikalutamida (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Bikalutamid Teva je kontraindicirano za uporabo pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

### 4.3 Kontraindikacije

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

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

Sočasna uporaba terfenadina, astemizola ali cisaprida in zdravila Bikalutamid Teva je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

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

Uvajanje zdravljenja mora biti pod nadzorom zdravnika specialista.

Bikalutamid se obsežno presnavlja v jetrih. Podatki, ki so na voljo, kažejo da se lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter upočasnijo njegovo izločanje, kar bi lahko povečalo kopičenje bikalutamida. Zdravilo Bikalutamid Teva je zato pri zdravljenju bolnikov z zmerno do hudo okvaro jeter potrebno uporabljati previdno.

Zaradi možnosti nastanka jetrnih sprememb je potrebno razmisliti o izvajanju periodičnih preiskav delovanja jeter. Spremembe delovanja jeter se večinoma pojavljajo v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

Hude jetrne spremembe in jetrno odpoved so med zdravljenjem z bikalutamidom 150 mg zasledili redko, poročali pa so o smrtnih izidih (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo hude spremembe, je potrebno zdravljenje z zdravilom Bikalutamid Teva 150 mg prekiniti.

Pri bolnikih, ki imajo objektivno napredovanje bolezni skupaj s povečanim PSA, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Bikalutamid Teva.

Pokazalo se je, da bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP3A4), zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju z zdravili, ki se pretežno presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V redkih primerih so bile pri bolnikih, ki so jemali bikalutamid 150 mg, opisane fotosenzitivne reakcije. Bolnikom je treba naročiti, naj se med zdravljenjem z zdravilom Bikalutamid Teva 150 mg izogibajo pretiranemu neposrednemu izpostavljanju sončni svetlobi ali UV – svetlobi in naj razmislijo o uporabi zaščitnih sredstev za sončenje. Če je fotosenzitivna reakcija trdovratnejša in/ali huda, je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

##### Zdravljenje z zdravili, ki zavirajo delovanje androgenov lahko podaljša interval QT.

Pri bolnikih z anamnezo ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), morajo zdravniki pred uvedbo zdravila Bikalutamid Teva oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, vključno z možnostjo za pojav aritmije Torsades de Pointes.

Zdravljenje z antiandrogenom lahko povzroči morfološke spremembe semenčic. Čeprav učinek bikalutamida na morfologijo sperme ni bil ovrednoten in za bolnike, ki so prejeli bikalutamid, niso poročali o takšnih spremembah, morajo bolniki in/ali njihovi partnerji med in še 130 dni po terapiji z bikalutamidom uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z bikalutamidom, so poročali o povečanem učinku kumarinskih antikoagulantov, kar lahko povzroči povišanje protrombinskega časa (PT) in internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Nekateri primeri so bili povezani s tveganjem za krvavitve. Svetuje se natančno spremljanje PT/INR in prilagoditev odmerka antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

##### Pomožne snovi

###### *Laktoza*

To zdravilo vsebuje laktozo.

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

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

Študije *in vitro* kažejo na to, da je R-bikalutamid zaviralec CYP 3A4 in ima manjši zaviralni učinek na delovanje CYP 2C9, 2C19 in 2D6.

Kljub temu, da klinične študije pri uporabi antipirina kot markerja aktivnosti citokroma P450 (CYP), niso pokazale na možnost medsebojnega delovanja drugih učinkovin z bikalutamidom, je bila po 28-dnevnem sočasnem dajanju bikalutamida in midazolama, srednja vrednost izpostavljenosti (AUC) povečana do 80 %. Pri zdravilih, ki vsebujejo učinkovine z ozkim terapevtskim indeksom, je tolikšno povečanje lahko pomembno. Zato je sočasna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravila Bikalutamid Teva in učinkovin kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalov. Pri teh zdravilih bo morda potrebno zmanjšati odmere, zlasti če obstajajo znaki, ki kažejo na povečanje njihovega učinka ali pojav neželenih učinkov. Pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom je po začetku zdravljenja z bikalutamidom in ob njegovi ukinitvi priporočljivo skrbno nadzorovati koncentracije v plazmi ter klinično stanje.

Previdnost je potrebna, kadar zdravilo Bikalutamid Teva predpisujemo sočasno z zdravili, ki lahko zavirajo oksidacijo zdravila, kot so cimetidin ali ketokonazol. Teoretično bi to lahko povzročilo povečanje plazemske koncentracije bikalutamida, kar bi lahko privedlo do povečanja neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na beljakovinah. Pri sočasni uporabi bikalutamida z drugimi kumarinskimi antikoagulanti so poročali o povečanem učinku varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Zato je priporočljivo, da se pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kumarinske antikoagulate in zdravilo Bikalutamid Teva 150 mg, PT/INR redno spremljata in razmisliti o prilagoditvi odmerka antikoagulant (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ker lahko zdravljenje z zdravili, ki zavirajo delovanje androgenov podaljša interval QT, je potrebno skrbno ovrednotiti sočasno jemanje zdravila Bikalutamid Teva z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo QT interval ali z zdravili, ki lahko sprožijo aritmijo Torsades de Pointes, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), z metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Zdravilo Bikalutamid Teva je kontraindicirano pri ženskah in se ga ne sme dajati nosečim ženskam.

### Dojenje

Zdravilo Bikalutamid Teva je kontraindicirano med dojenjem.

### Plodnost

V študijah na živalih so opazili reverzibilno okvaro moške plodnosti (glejte poglavje 5.3). Potrebno je predvidevati čas zmanjšane plodnosti in neplodnosti pri moških.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo verjetno je, da bi zdravilo Bikalutamid Teva zmanjšalo bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Kljub temu pa lahko ob jemanju tega zdravila nekateri ljudje občasno postanejo zaspani ali omotični. Če se ti znaki pojavijo pri bolnikih, morajo biti pri tovrstnih opravilih previdni.

#### 4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju je pogostnost neželenih učinkov opredeljena na sledeč način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ); zelo redki ( $\leq 1/10.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost, angioedem in urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	zmanjšanje libida depresija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica somnia
Srčne bolezni	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč <sup>e</sup> (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu zaprtje dispepsija flatulenca navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, zvišanje transaminaz <sup>a</sup>
	redki	odpoved jeter <sup>d</sup> (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj
	pogosti	alopecija hirzutizem/ponovna rast las/dlak suha koža <sup>c</sup> srbečica
	redki	fotosenzitivne reakcije
Bolezni sečil	pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	ginekomastija in občutljivost prsi <sup>b</sup>
	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija
	pogosti	bolečina v prsih edemi
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

<sup>a</sup> Spremembe v delovanju jeter so redko hude in pogosto prehodne, ki minejo ali se izboljšajo med nadaljnjim zdravljenjem ali po njegovi prekinitvi.

<sup>b</sup> Večini bolnikov, ki prejemajo bikalutamid 150 mg kot monoterapijo, se pojavi ginekomastija in/ali bolečine v prsih.

V študijah so bili ti simptomi hudi pri do 5% bolnikov. Ginekomastija po prekinitvi zdravljenja ne mine spontano, zlasti po dolgotrajnem zdravljenju.

<sup>c</sup> Zaradi kodirnih konvencij, ki se uporabljajo v EPC študijah, so bili neželeni učinki »suha koža« kodirani z COSTART oznako »izpuščaj«. Za odmerek 150 mg bikalutamida ni mogoče določiti pogostnost deskriptorja, zato so predvideli enako pogostnost kot za odmerek 50 mg

<sup>d</sup> Seznam neželenih učinkov, glede na podatke po prihodu zdravila na trg. Pogostnost je bila določena glede na pogostnost prijavljenih neželenih učinkov, ki so bili opaženi pri bolnikih z jetrno odpovedjo v odprti EPC študiji in so prejeli 150 mg bikatulamida.

<sup>e</sup> Seznam neželenih učinkov, glede na podatke po prihodu zdravila na trg. Pogostnost je bila določena glede na pogostnost prijavljenih neželenih učinkov, ki so bili opaženi pri intersticijski pljučni bolezni v randomiziranem obdobju zdravljenja z 150 mg v EPC študiji.

Povišan PT/INR: Po prihodu zdravila na trg so poročali o poročilih o kumarinskih antikoagulantih, ki so medsebojno delovali 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**

S prevelikim odmerjanjem pri ljudeh ni izkušenj. Ni specifičnega antidota, zdravljenje pa je simptomatsko.

Dializa predvidoma ni učinkovita, ker se bikalutamid obsežno veže na beljakovine in se z urinom ne izloča v nespremenjeni obliki.

Indicirano je splošno podporno zdravljenje ob pogostem spremljanju osnovnih življenjskih funkcij.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB03.

#### Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen brez drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgenske receptorje, brez sočasne aktivacije ekspresije genov, in tako zavira stimulacijo androgenega dražljaja. Posledica tega zaviranja je regresija tumorjev prostate. Prekinitev zdravljenja z bikalutamidom lahko pri nekaterih bolnikih povzroči pojav antiandrogenega odtegnitvenega sindroma.

Klinična učinkovitost in varnost

Bikalutamid 150 mg je bil proučevan kot terapija za bolnike z lokaliziranim (T1-T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredovalim (T3-T4, kateri koli N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatskim rakom prostate v kombinirani analizi treh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študij na 8113 bolnikih. Bikalutamid je bil uporabljen kot takojšnja hormonska terapija ali kot adjuvantna terapija poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije (v prvi vrsti z zunanjim obsevanjem). Pri 7,4 letni mediani spremljanja se je objektivno napredovanje bolezni pojavilo pri 36,6 % vseh bolnikov, ki so dobivali bikalutamid, in pri 38,17 % vseh bolnikov, ki so dobivali placebo.

Tveganje za objektivno napredovanje bolezni se je zmanjšalo v večini skupin bolnikov, a najočitneje pri bolnikih z največjim tveganjem za napredovanje bolezni. Zato se lahko zdravniki odločijo, da je optimalna medicinska strategija pri bolnikih z majhnim tveganjem za napredovanje bolezni, posebej v dopolnilnem zdravljenju po radikalni prostatektomiji, odložitev hormonskega zdravljenja, dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni.

Pri 9,7 letni mediani spremljanja ni bilo razlik v preživetju; umrljivost je bila 31,4 %, (koeficient tveganja= 1,01; 95% interval zaupanja 0,94 do 1,09). Vendar so eksplorativne analize pokazale nekatere trende.

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

Preglednica 2 Delež bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo z napredovanjem bolezni skozi čas po terapevtski podskupini

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

Preglednica 3 Celotno preživetje pri lokalno napredovali bolezni po terapevtskih podskupinah

<b>Analizirana populacija</b>	<b>Krak zdravljenja</b>	<b>Dogodki (%) pri 3 letih</b>	<b>Dogodki (%) pri 5 letih</b>	<b>Dogodki (%) pri 7 letih</b>	<b>Dogodki (%) pri 10 letih</b>
Nadzorovano opazovanje (n = 657)	bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapija (n = 305)	bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikalna prostatektomija (n = 1719)	bikalutamid 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. Značilne razlike v celotnem preživetju niso ugotovili 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 radikalni prostatektomiji (razmerje ogroženosti = 1,03, 95 % IZ: 0,85-1,25). 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 bikalutamida 150 mg za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim rakom prostate, za katerega je bila indicirana takojšnja kastracija, dokazana v kombinirani analizi dveh študij s 480 predhodno nezdravljenih bolnikov z nemetastatskim (M0) rakom prostate. Pri 56% smrtnosti in 6,3 letni mediani spremljanja ni bilo bistvene razlike med bikalutamidom in kastracijo glede preživetja (koeficient tveganja = 1,05 [interval zaupanja 0,81 do 1,36]), vendar enakovrednosti obeh načinov zdravljenja ni možno statistično potrditi.

Kombinirana analiza dveh kliničnih študij pri 805 predhodno nezdravljenih bolnikov z rakom prostate z zasevki (M1) pri 43 % smrtnosti je pokazala, da je zdravljenje s 150 mg bikalutamida glede preživetja manj učinkovito kot kastracija (koeficient tveganja = 1,30 [interval zaupanja = 1,04 do 1,65]) z numerično razliko v ocenjenem času do smrti 42 dni (6 tednov), medtem ko je srednji čas preživetja 2 leti.

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

#### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih niso bile izvedene nobene študije (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

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

#### Porazdelitev

Bikalutamid je močno vezan na beljakovine (racemat 96 % (R)-enantiomera > 99 %) in se obsežno presnavlja (prek oksidacije in glukuronidacije): njegovi metaboliti se izločajo skozi ledvice in žolč v približno enakih deležih.

#### Biotransformacija

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro izloča. Pri slednjem je razpolovna doba izločanja iz plazme približno 1 teden.

Pri dnevnem dajanju bikalutamida 150 mg se (R)-enantiomer kopiči približno 10-krat v plazmi kot posledica njegovega dolgega razpolovnega časa.

Med dnevnim dajanjem 150 mg odmerkov bikalutamida so opazili plazemske koncentracije v plazmi približno 22 mikrogramov/ml v stanju dinamičnega ravnovesja (R)-enantiomera. V stanju dinamičnega ravnovesja pretežno aktivni (R)-enantiomer predstavlja 99 % vseh krožnih enantiomerov.

#### Izločanje

V klinični študiji je bila povprečna koncentracija R-bikalutamida v semenu moških, ki so prejeli 150 mg bikalutamida, 4,9 mikrograma/ml. Količina bikalutamida, ki se je potencialno prenesla partnerki med spolnim odnosom, je nizka in z ekstrapolacijo morda ustreza približno 0,3 mikrogramom/kg. To je nižje od tiste, ki je potrebna za povzročanje sprememb pri potomstvu laboratorijskih živali.

#### Posebne populacije

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

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid je močan antiandrogen in induktor mešanice oksidaznih encimov pri živalih. Te dejavnosti so povezane s spremembami ciljnih organov, vključno z indukcijo tumorjev pri živalih (Leydigove celice, ščitnica, jetra). Pri človeku niso opazili encimske indukcije. Atrofija seminifernih tubulov je predvideni učinek razreda z antiandrogeni in je bila opažena pri vseh pregledanih vrstah. Povrnitev atrofije testisov se je pojavila 4 mesece po zaključku odmerjanja v 6-mesečni študiji na podganah (pri odmerkih približno 0,6-kratne terapevtske koncentracije pri priporočenem 150 mg odmerku). V 12-mesečni študiji na podganah po 24-ih tednih po zaključku odmerjanja niso opazili nobenega okrevanja (pri odmerkih približno 0,9-kratne koncentracije pri človeku pri priporočenem 150 mg odmerku). Po 12-mesečnem ponavljajočem se odmerjanju pri psih (pri odmerkih približno 3-kratne koncentracije pri priporočenem 150 mg odmerku pri človeku) je bila incidenca atrofije testisov enaka pri psih, ki so prejeli odmerke in kontrolnih psih po 6 mesečnem obdobju okrevanja. V študiji o plodnosti (pri odmerkih približno 0,6-kratne terapevtske koncentracije pri priporočenem 150 mg odmerku pri človeku) so imeli podganji samci podaljšan čas uspešnega parjenja takoj po 11 tednih odmerjanja; preobčutljivost je bila opažena po 7 tednih brez odmerka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
povidon  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev lavrilsulfat  
laktoza monohidrat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza  
polidekstroza  
titanov dioksid  
makrogol 4000

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prosojni PVC/PVdC/aluminijast pretisni omot, kartonasta škatlica.  
20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila**

Ni posebnih zahtev.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

#### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/07/00280/012-021

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

Datum prve odobritve: 20.07.2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 03.11.2010

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

7. 5. 2019