

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Bikalutamid JGL 50 mg filmom obložene tablete  
Bikalutamid JGL 150 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg, odnosno 150 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Bikalutamid JGL 50 mg filmom obložena tableta sadrži 62,7 mg laktoze hidrata.

Jedna Bikalutamid JGL 150 mg filmom obložena tableta sadrži 188,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bikalutamid JGL 50 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera otprilike 6,5 mm.

Bikalutamid JGL 150 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera otprilike 10,5 mm, s urezom. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Bikalutamid JGL 50 mg koristi se u liječenju uznapređovalog karcinoma prostate u odraslih u kombinaciji s analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH analog) ili kirurškom kastracijom (vidjeti dio 5.1.).

Bikalutamid JGL 150 mg namijenjen je odraslim bolesnicima s lokalno uznapređovalim rakom prostate kod kojih postoji visoki rizik za progresiju bolesti, kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (vidjeti dio 5.1.).

Bikalutamid JGL 150 mg namijenjen je i odraslim bolesnicima s lokalno uznapređovalim rakom prostate, bez metastaza, za koje se procijeni da kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli muškarci, uključujući starije osobe*

##### Bikalutamid JGL 50 mg

Jedna tableta jednom dnevno.

Primjenu treba započeti najmanje 3 dana prije početka primjene LHRH analoga, ili istodobno s kirurškom kastracijom.

##### Bikalutamid JGL 150 mg

Jedna tableta jednom dnevno.

Bikalutamid JGL 150 mg treba uzimati neprekidno najmanje 2 godine ili do pojave progresije bolesti.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bikalutamid JGL je kontraindiciran u djece.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre može doći do povećanog nakupljanja bikalutamida (vidjeti dio 4.4.).

#### Način primjene

Tablete se uzimaju kroz usta.

Tabletu progutati cijelu s tekućinom.

### **4.3. Kontraindikacije**

Bikalutamid JGL kontraindiciran je:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- u žena i djece (vidjeti dio 4.6.);
- za vrijeme liječenja 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. Rezultati ispitivanja pokazali su da eliminacija lijeka iz organizma može biti sporija u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, što može dovesti do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Iz tog razloga se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre bikalutamid treba primjenjivati s oprezom.

Radi mogućih promjena na jetri, trebalo bi razmotriti mogućnost periodičkog testiranja funkcije jetre. U pravilu, većina se promjena očekuje unutar prvih 6 mjeseci od početka liječenja bikalutamidom.

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

Smanjena tolerancija glukoze uočena je u muškaraca koji primaju LHRH agoniste. To se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s već postojećim dijabetesom. Treba razmotriti praćenje razine glukoze u krvi u bolesnika koji primaju bikalutamid u kombinaciji s LHRH agonistima.

U bolesnika kod kojih je došlo do pojave objektivnih znakova progresije bolesti uz povišen PSA, treba razmotriti prestanak liječenja bikalutamidom.

Uočeno je da bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP3A4) te je potreban oprez pri istodobnom liječenju lijekovima koji se metaboliziraju putem citokroma CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Liječenje androgenom deprivacijom može produljiti QT interval.

U bolesnika koji imaju rizične čimbenike za produljenje QT intervala u povijesti bolesti i u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5.), liječnici prije započinjanja liječenja Bikalutamid JGL-om moraju procijeniti omjer koristi i rizika od primjene, uključujući i mogućnost za nastanak *Torsade de pointes*.

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

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu dokazane farmakodinamičke ili farmakokinetičke interakcije između bikalutamida i LHRH analoga.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je R-enantiomer bikalutamida inhibitor enzima CYP3A4 s manjim inhibirajućim učinkom na CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 izoenzime.

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

Kontraindicirano je istodobno liječenje bikalutamidom s terfenadinom, astemizolom i cisapridom (vidjeti dio 4.3.).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova, osobito u slučaju pojave pojačanog djelovanja ili nuspojava lijeka. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi i kliničko stanje bolesnika, osobito na početku liječenja, odnosno nakon prestanka liječenja bikalutamidom.

Budući da liječenje androgenom deprivacijom može produljiti QT interval, potrebno je oprezno procijeniti potrebu za istodobnim uzimanjem Bikalutamid JGL-a i lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekova koji mogu inducirati *Torsade de pointes*, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i drugi (vidjeti dio 4.4.).

Potreban je oprez kod primjene bikalutamida u bolesnika koji uzimaju lijekove koji inhibiraju oksidacijske procese u jetri (cimetidin, ketokonazol). To može dovesti do povećanja razine bikalutamida u plazmi, te se teoretski povećava mogućnost nastanka nuspojava.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin s njegovog veznog mjesta na proteinima plazme. Preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena kada se započinje s liječenjem bikalutamidom u bolesnika koji već primaju antikoagulantnu terapiju.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Kontraindicirana je primjena bikalutamida u žena i stoga se ne smije davati trudnicama niti ženama koje doje.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bikalutamid JGL ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da ponekad 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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Učestalost nuspojava**

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Doza od 50 mg vrlo često	anemija
	Doza od 150 mg često	anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	manje često	preosjetljivost, angioedem i urtikarija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	često	smanjeni apetit
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	često	smanjeni libido, depresija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Doza od 50 mg vrlo često često	omaglica somnialencija
	Doza od 150 mg često	omaglica, somnolencija
<b>Srčani poremećaji</b>	Doza od 50 mg često	infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) <sup>4</sup> , zatajenje srca <sup>4</sup>
	nepoznato	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
	Doza od 150 mg nepoznato	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Doza od 50 mg vrlo često	navale vrućine
	Doza od 150 mg često	navale vrućine
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	manje često	intersticijska bolest pluća <sup>5</sup> (prijavljeni su smrtni ishodi)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Doza od 50 mg vrlo često	bol u abdomenu konstipacija mučnina
	često	dispepsija flatulencija
	Doza od 150 mg često	bol u abdomenu konstipacija dispepsija flatulencija mučnina
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	često	hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija <sup>1</sup>

	rijetko	zatajenje jetre <sup>2</sup> (prijavljeni su smrtni ishodi)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Doza od 50 mg često	alopecija hirzutizam/ponovni rast kose suha koža pruritus, osip
	rijetko	reakcija fotoosjetljivosti
	Doza od 150 mg vrlo često	osip
	često	alopecija hirzutizam/ponovni rast kose suha koža <sup>c</sup> pruritus, osip
	rijetko	reakcija fotoosjetljivosti
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Doza od 50 mg vrlo često	hematurija
	Doza od 150 mg često	hematurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Doza od 50 mg vrlo često	ginekomastija i osjetljivost grudi <sup>3</sup>
	često	erektilna disfunkcija
	Doza od 150 mg vrlo često	ginekomastija i osjetljivost grudi <sup>b</sup>
	često	erektilna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Doza od 50 mg vrlo često	astenija edemi
	često	bol u prsištu
	Doza od 150 mg vrlo često	astenija
	često	bol u prsištu edemi
<b>Pretrage</b>	često	povećanje tjelesne težine

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 bikalutamid u dozi od 150 mg u otvorenim ispitivanjima EPC programa (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

<sup>3</sup> Mogu biti smanjeni s istodobnom kastracijom.

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

<sup>5</sup> 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 ispitivanjima EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od eng. *Early Prostate Cancer Programme*).

<sup>b</sup> Većina bolesnika koji primaju bikalutamid u dozi od 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojka. U studijama su se ti simptomi smatrali teškima u 5% bolesnika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima razriješiti spontano s prestankom uzimanja lijeka, poglavito nakon dugotrajnog liječenja.

<sup>c</sup> Zbog konvencije kodiranja korištenih u studijama iz EPC programa, prijavljeni štetni događaji „suhe kože“ su prema COSTART terminologiji bili kodirani pod termin „osip“. Zbog toga nije moguće odrediti posebnu kategoriju učestalosti za bikalutamid u dozi od 150 mg, međutim pretpostavlja se da je učestalost ista kao i za dozu od 50 mg.

#### 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 iskustva s predoziranje u ljudi. Nema specifičnog antidota; liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza vjerojatno neće biti korisna budući da se bikalutamid u visokom postotku veže na proteine plazme i ne izlučuje se nepromijenjen u urin. Opće potporne mjere liječenja te učestale provjere vitalnih funkcija su indicirane.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, anti-androgeni; ATK oznaka: L02BB03.

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen bez drugih endokrinih učinaka. Veže se na androgene receptore bez aktivacije ekspresije gena i na taj način inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je ove inhibicije. Klinički, prekid liječenja bikalutamidom može izazvati „antiandrogenski sindrom ustezanja“ u nekih bolesnika.

Bikalutamid u dozi od 150 mg je ispitan kao lijek za bolesnike s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0, T1-T2, N+, M0) nemetastatskim karcinomom prostate u kombiniranoj analizi triju placebom kontroliranih dvostruko-slijepih

ispitivanja na 8113 bolesnika, kojima je bikalutamid dan kao neposredna hormonska terapija ili kao adjuvantni lijek radikalnoj prostatektomiji ili radioterapiji (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Nakon medijana praćenja bolesnika od 9,7 godina, 36,6% bolesnika koji su primali bikalutamid, odnosno 38,17% koji su primali placebo, imali su objektivne znakove napredovanja bolesti.

Smanjenje rizika objektivne progresije bolesti opaženo je u većini bolesnika, ali je bilo najvidljivije u skupini s najvećim rizikom progresije bolesti. Stoga, kliničari mogu odlučiti o optimalnoj medicinskoj strategiji za bolesnike s niskim rizikom progresije bolesti tj. odgoditi hormonsko liječenje dok se ne pojave znakovi progresije bolesti, posebice pri određivanju adjuvantne terapije nakon radikalnog uklanjanja prostate.

Nisu opažene razlike u ukupnoj stopi preživljenja pri medijanu praćenja bolesnika od 9,7 godina. Smrtnosti je iznosila 31,4% (HR=1,01; 95% CI 0,94-1,09). Međutim, određeni trendovi bili su vidljivi u analizama podskupina.

Podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnom preživljenju u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću navedeni su u sljedećim tablicama (temeljeni na Kaplan-Meir-ovoj procjeni):

**Tablica 1.** Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim podskupinama

<b>Analizirana populacija</b>	<b>Način liječenja</b>	<b>Događaji (%) nakon 3 godine</b>	<b>Događaji (%) nakon 5 godina</b>	<b>Događaji (%) nakon 7 godina</b>	<b>Događaji (%) nakon 10 godina</b>
dugoročna ambulatna opservacija (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

**Tablica 2.** Ukupno preživljenje kod lokalno uznapredovale bolesti prema terapijskoj podskupini

<b>Analizirana populacija</b>	<b>Način liječenja</b>	<b>Događaji (%) nakon 3 godine</b>	<b>Događaji (%) nakon 5 godina</b>	<b>Događaji (%) nakon 7 godina</b>	<b>Događaji (%) nakon 10 godina</b>
dugoročna ambulantna opservacija (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

U bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su se liječili samo bikalutamidom, nije bilo značajne razlike u preživljenju bez znakova napredovanja bolesti. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju kod bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su dobivali bikalutamid kao adjuvantnu terapiju, uz radioterapiju (omjer rizika (HR)= 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) ili radikalnu prostatektomiju (omjer rizika (HR) = 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). U bolesnika s lokaliziranom bolešću, koji bi u drugim okolnostima bili podvrgnuti opservaciji, uočen je također trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (omjer rizika (HR) = 1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). S obzirom na to, profil odnosa koristi i rizika za primjenu bikalutamida nije povoljan u skupini bolesnika s lokaliziranom bolešću.

U zasebnome programu dokazana je djelotvornost bikalutamida 150 mg u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate bez metastaza kojima je kastracija indicirana kao prva terapijska metoda u kombiniranoj analizi dviju studija s 480 bolesnika s rakom prostate bez metastaza (M0) koji prethodno nisu bili liječeni. Uz stopu smrtnosti od 56% i medijan praćenja od 6,3 godina nije bilo značajne razlike u preživljenju između skupine koja je primala bikalutamid i skupine koja je podvrgnuta kastraciji (omjer rizika (HR) = 1,05, [CI 0,81 do 1,36]). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo zaključivati statistički.

U kombiniranoj analizi rezultata dviju studija s 805 prethodno neliječenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu smrtnosti od 43%, bikalutamid 150 mg pokazao je manju djelotvornost glede vremena preživljenja od kastracije (omjer rizika (HR) = 1,30; [CI 1,04 do 1,65]) s numeričkom razlikom u procjeni vremena do smrti od 42 dana (6 tjedana) iznad medijana vremena preživljenja od 2 godine.

Bikalutamid je racemat kod kojeg antiandrogenu aktivnost gotovo isključivo nosi R-enantiomer.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene, bikalutamid se dobro apsorbira.

Nema dokaza da hrana ima klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.



(S)-enantiomer brzo se izlučuje iz organizma u odnosu na (R)-enantiomer, čije poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi otprilike 1 tjedan.

Pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida, nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi otprilike je 10 puta veće, što je posljedica njegova dugog poluvremena.

Tijekom svakodnevne primjene 50 mg bikalutamida, primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 9 µg/ml.

Tijekom svakodnevne primjene 150 mg bikalutamida, primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 22 µg/ml.

U stanju dinamičke ravnoteže na predominantni R-enantiomer otpada 99% ukupno cirkulirajućih enantiomera.

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

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

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna je koncentracija R-bikalutamida u sjemenu muškaraca koji su primali bikalutamid 150 mg iznosila 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se mogla prenijeti ženskom partneru tijekom seksualnoga odnosa je mala i iznosi približno 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Bikalutamid je snažni antiandrogen i na životinjskim modelima je pokazao mješovitu funkciju induktora enzimske oksidaze. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima povezane su s tim aktivnostima. Induciranje enzima nije primijećeno na čovjeku i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema važnosti za liječenje bolesnika s rakom prostate. Atrofija sjemenih tuba očekivana je posljedica antiandrogenih lijekova i primijećena je kod svih ispitivanih vrsta. Za potpuni oporavak testikularne atrofije bila su potrebna 24 tjedna nakon 12-mjesečne studije toksičnosti ponovljenih doza na štakorima. Do potpunog funkcionalnog oporavka bilo je, međutim, u studijama reprodukcije potrebno 7 tjedana nakon završetka 11-tjednog uzimanja lijeka. Kod muškaraca se mora očekivati razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- laktoza hidrat,
- povidon K-25,
- natrijev škroboglikolat (vrst A),
- magnezijev stearat.

Ovojnica:

- hipromeloza (5cP),
- titanijev dioksid (E 171),
- propilenglikol.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2x14) tableta u prozirnrom 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**

Jadran Galenski laboratorij d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bikalutamid JGL 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-209069197

Bikalutamid JGL 150 mg filmom obložene tablete: HR-H-855520772

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. prosinac 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. ožujak 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2018.