

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 uznapredovalog karcinoma prostate u odraslih u kombinaciji s analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH analog) ili kirurškom kastracijom.

Bikalutamid JGL 150 mg namijenjen je odraslim bolesnicima s lokalno uznapredovalim 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 uznapredovalim 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

Bikalutamid JGL 50 mg

Odrasli muškarci uključujući i starije: jedna tableta (50 mg) jednom dnevno.

Liječenje Bikalutamidom JGL treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga, ili istodobno s kirurškom kastracijom.

Bikalutamid JGL 150 mg

Odrasli muškarci, uključujući i starije: jedna tableta (150 mg) jednom dnevno.

Bikalutamid JGL 150 mg treba neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje.

Pedijatrijska populacija

Primjena Bikalutamida JGL je kontraindicirana u djece.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Moguće je povećano nakupljanja lijeka u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (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. Podaci upućuju na to da izlučivanje lijeka iz organizma može biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre što može dovesti do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se u bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre bikalutamid treba primjenjivati s oprezom.

Potrebno je razmotriti periodičko testiranje jetrene funkcije zbog mogućih jetrenih promjena. Većina promjena očekuje se 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.

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 u bolesnika koji istodobno primjenjuju bikalutamid i LHRH agoniste.

Prekid liječenja bikalutamidom mora se razmotriti u bolesnika u kojih postoji objektivno napredovanje bolesti uz porast PSA.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP3A4) zbog čega je potreban oprez kad se primjenjuje sa lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Androgena deprivacijska terapija može produljiti QT interval.

U bolesnika koji imaju produljenje QT intervala u anamnezi ili rizične faktore za produljenje QT intervala te u 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 Bikalutamid JGL.

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 Bikalutamid JGL.

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 ration*). Neki slučajevi su bili povezani s povećanim rizikom od krvarenja. Preporučeno je pažljivo pratiti PV/INR, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Bikalutamid JGL sadrži laktozu

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

Bikalutamid JGL 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 ikakvim farmakodinamičkim ili farmakokinetičkim interakcijama bikalutamida i LHRH analoga.

In vitro studije pokazale su da je R-bikalutamid inhibitor CYP3A4, uz manji inhibitorni učinak na CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 izoenzime.

Iako klinička ispitivanja u kojim 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 bikalutamida s terfenadinom, astemizolom i cisapridom 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 bikalutamidom.

Oprez je potreban i kad se bikalutamid propisuje s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i dovesti do povećanja nuspojava.

In vitro studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin, s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulanasa pri istovremenoj primjeni s bikalutamidom. Stoga se preporuča pažljivo praćenje PV/INR-a u bolesnika koji istovremeno primaju takve antikoagulanse, te je potrebno uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje androgenom deprivacijskom terapijom može produljiti QT interval, treba pažljivo procijeniti istodobnu primjenu bikalutamida 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 Bikalutamid JGL je kontraindicirana u žena i lijek se ne smije primjenjivati u trudnica.

Dojenje

Bikalutamid JGL je kontraindiciran tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bikalutamid JGL ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i 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 ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Doza od 50 mg vrlo često	anemija
	Doza od 150 mg često	anemija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	smanjeni libido, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Doza od 50 mg vrlo često često	omaglica somnolencija
	Doza od 150 mg često	omaglica, somnolencija
Srčani poremećaji	Doza od 50 mg često	infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) ⁴ , zatajenje srca ⁴
	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.)
Krvožilni poremećaji	Doza od 50 mg vrlo često	navale vrućine

	Doza od 150 mg često	navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	intersticijska bolest pluća ⁵ (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	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
Poremećaji jetre i žuči	često	hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹
	rijetko	zatajenje jetre ² (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	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 ⁷ pruritus
	rijetko	reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Doza od 50 mg vrlo često	hematurija
	Doza od 150 mg često	hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Doza od 50 mg vrlo često	ginekomastija i osjetljivost grudi ³
	često	erektilna disfunkcija
	Doza od 150 mg	

	vrlo često	ginekomastija i osjetljivost grudi ⁶
	često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Doza od 50 mg	
	vrlo često	astenija
	često	edemi
		bol u prsištu
	Doza od 150 mg	
	vrlo često	astenija
	često	bol u prsištu
		edemi
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 bikalutamid u dozi od 150 mg u otvorenim ispitivanjima EPC programa (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

³ Mogu biti smanjeni s istodobnom kastracijom.

⁴ 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 analozima. Povećanje rizika nije bilo zabilježeno kada je bikalutamid 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 ispitivanjima EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

⁶ Većina bolesnika koji primaju bikalutamid u dozi od 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojka. U ispitivanjima 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.

⁷ Zbog konvencije kodiranja korištenih u ispitivanjima 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.

Produženje PT/INR-a: nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i bikalutamida (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 se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem u ljudi. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak, jer se bicalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje se nepromijenjen u mokraći.

Indicirane su opće potporne mjere, uključujući česti 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 za androgene receptore, a da pritom ne aktivira gensku ekspresiju. Tako inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je te inhibicije. Prekid uzimanja bicalutamida može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „antiandrogenim sindromom ustezanja“.

Bicalutamid u dozi od 150 mg je ispitivan u liječenju bolesnika s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0, T1-T2, N+, M0) rakom prostate bez metastaza u kombiniranoj analizi triju placebom kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja na 8113 bolesnika. Bicalutamid je davan kao promptna hormonska terapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Uz medijan praćenja od 9,7 godina, u 36,6% bolesnika koji su primali bicalutamid i 38,17% bolesnika koji su primali placebo, objektivno se pokazalo napredovanje bolesti.

Smanjenje rizika od objektivnog napredovanja bolesti uočeno je u većini skupina bolesnika, ali je bilo najizrazitije u onim skupinama koje su imale najveći rizik od napredovanja bolesti. Liječnik može, stoga, donijeti odluku da je za bolesnike s niskim rizikom od napredovanja bolesti, poglavito za one koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji, najbolje odgoditi hormonsku terapiju dok se ne pojave znaci napredovanja bolesti.

Nije primijećena razlika u stopi ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja bolesnika od 9,7 godina. Smrtnosti je iznosila 31,4% (HR=1,01; 95% CI 0,94-1,09). Neki trendovi očitovali su se, međutim, u eksploratornim analizama podskupina.

U tablicama su sažeti podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnome preživljenju za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolesti, temeljeni na Kaplan-Meier-ovoj procjeni.

Tablica 2. Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
dugoročna ambulantna 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 3. Ukupno preživljenje u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
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 progresije bolesti. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju u bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su dobivali bikalutamid kao adjuvantnu terapiju, uz radioterapiju (HR= 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) ili radikalnu prostatektomiju (HR= 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). U bolesnika s lokaliziranom bolešću, koji bi u drugim okolnostima bili samo dugoročno praćeni, uočen je također trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (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 neličenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu smrtnosti od 43%, bikalutamid 150 mg pokazao je manju učinkovitost nego kastracija glede vremena preživljenja (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

Bikalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana ima klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.

Bikalutamid 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.

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma u odnosu na (R)-enantiomer kojemu je poluvrijeme eliminacije iz plazme oko 1 tjedan.

Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi 10 puta je veće pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida, 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 dominantni 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 još sporije eliminira iz plazme.

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 inducirane promjene na okotu laboratorijskih životinja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažni antiandrogen i na životinjskim modelima je pokazao indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima povezane su s tim učincima. 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

- laktoza hidrat,
- povidon K-25,
- natrijev škroboglikolat (vrsta 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 prozirnom 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. BROJEVI 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

28. studenoga 2025.