

1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Accord 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg bikalutamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 159,84 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata). Glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do belkaste, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom približno 10,0 mm, z vtisnjanim napisom »IO1« na eni strani in brez napisa na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Bikalutamid Accord je indicirano bodisi 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 Accord je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim, nemetastatskim rakom prostate, pri katerih zdravljenje z operativno kastracijo ali drugim medicinskim posegom ni primerno ali sprejemljivo.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Zdravilo Bikalutamid Accord je treba jemati neprekinjeno najmanj 2 leti ali do napredovanja bolezni.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Ni izkušenj z uporabo bikalutamida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter lahko pride do povečanega kopičenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Bikalutamid Accord je kontraindicirano pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele s tekočino.

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).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Začetek zdravljenja mora neposredno nadzorovati specialist.

Bikalutamid se v veliki meri presnovi v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri osebah s hudo okvaro jeter izloča počasneje, kar lahko poveča njegovo kopičenje. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je zato treba bikalutamid uporabljati previdno.

Zaradi možnih jetrnih sprememb je treba razmisliti o rednih preiskavah delovanja jeter. Spremembe v delovanju jeter se večinoma pojavijo v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

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

Pri bolnikih, ki imajo objektivno dokazano napredovanje bolezni, vključno s povečanimi vrednosti PSA, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bikalutamidom.

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

V redkih primerih so bile pri bolnikih, ki so jemali bikalutamid, opisane fotosenzitivne reakcije. Bolnikom je treba naročiti, naj se med zdravljenjem z bikalutamidom izogibajo pretiranemu neposrednemu izpostavljanju sončni svetlobi ali UV-svetlobi. V poštev pride uporaba zaščitnih sredstev za sončenje. V primerih, ko je fotosenzitivna reakcija trdovratna in/ali huda, je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

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 pred začetkom zdravljenja z bikalutamidom oceniti razmerje med tveganjem in koristjo, vključno z možnostjo razvoja aritmije tipa torsade de pointes.

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

Stopnjevanje učinka kumarinskih antikoagulantov pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z bikalutamidom, lahko vpliva na zvečanje protrombinskega časa (Prothrombin Time – PT) in mednarodnega umeritvenega razmerja (International Normalised Ratio – INR). Nekateri od teh primerov so bili povezani s povečanim tveganjem za krvavitve oz. akutne krvavitve. Priporočeno je

skrbno spremljanje PT/INR pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kumarinske antikoagulate in bikalutamid. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka antikoagulant (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pomožne snovi

Zdravilo Bikalutamid Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. 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* 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 medsebojnega delovanja z bikalutamidom, kljub temu pa se je povprečna izpostavljenost midazolamu (AUC) po 28-dnevni sočasni uporabi z bikalutamidom povečala za do 80 %. Takšen porast bi lahko bil pomemben za zdravila z ozkim 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. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če se pojavijo močnejši ali neželeni učinki. 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 zavrejo oksidacijo zdravila, npr. s cimetidinom in ketokonazolom. Teoretično bi to lahko povečalo koncentracijo bikalutamida v plazmi, kar bi lahko povzročilo več neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na beljakovinah. 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 skrbno pretehtati sočasno jemanje zdravila Bikalutamid Accord z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko povzročijo torsade de pointes, kot so antiaritmična zdravila razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (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 in se ga ne sme dajati nosečnicam.

Dojenje

Bikalutamid je kontraindiciran v obdobju dojenja.

Plodnost

V 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 strojev

Bikalutamid naj ne bi vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Opozoriti je treba, da se občasno lahko pojavi zaspanost. Bolniki, pri katerih se pojavi ta simptom, 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 $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Pogostnosti neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostost	Dogodek
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	zmanjšan libido, depresija
Bolezni živčevja	Pogosti	omotičnost, somnolenca
Srčne bolezni	Neznana	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 ^e (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, flatulenca, navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, zvišane vrednosti transaminaz ^a
	Redki	odpoved jeter ^d (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj
	Pogosti	alopecija, hirtutizem/ ponovna rast dlak, suha koža ^c , srbenje
	Redki	fotosenzitivna reakcija
Bolezni sečil	Pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo pogosti	ginekomastija in občutljivost dojk ^b
	Pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	astenija
	Pogosti	bolečina v prsnem košu, edem
Preiskave	Pogosti	povečanje telesne mase

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

b. Pri večini bolnikov, ki prejemajo samostojno terapijo z bikalutamidom v odmerku 150 mg, se pojavijo ginekomastija in/ali bolečine v dojkah. 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, zlasti če je bilo zdravljenje dolgotrajno.

c. Zaradi uporabe terminološkega dogovora v študijah EPC so neželeni učinek »suha koža« označevali kot COSTART termin »izpuščaj«. Za 150 mg odmerek bikalutamida ni ločenega opisa frekvence, posledično se pričakuje enaka pogostnost kot za 50 mg odmerek.

d. Naveden kot neželeni učinek glede na podatke v obdobju trženja zdravila. Frekvenca je bila določena glede na pogostnost poročenih neželenih dogodkov jetrne odpovedi pri bolnikih, ki so prejemali 150 mg bikalutamida v odprtih študijah EPC.

e. Naveden kot neželeni učinek glede na podatke v obdobju trženja zdravila. Frekvenca je bila določena glede na pogostnost poročenih neželenih dogodkov intersticijske pljučnice pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg bikalutamida v randomiziranem obdobju zdravljenja v študijah EPC.

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

Izkušnje 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 pomaga. 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.

Oznaka ATC: L02BB03

Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen brez 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 tega zavrtja je regresija tumorjev prostate. Klinično lahko prekinitev bikalutamida v podskupini bolnikov povzroči antiandrogenski odtegnitveni sindrom.

Klinična učinkovitost in varnost

Bikalutamid je bil proučevan kot terapija za bolnike z lokaliziranim (T1-T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredovalim (T3-T4, katerikoli N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatskim rakom prostate v kombinirani analizi treh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študij pri 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). Po mediani spremljanja 9,7 leta se je objektivno napredovanje bolezni pojavilo pri 36,6 % vseh bolnikov, ki so prejeli bikalutamid, in pri 38,17 % vseh bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tveganje za objektivno napredovanje bolezni se je zmanjšalo v večini skupin bolnikov, a je bilo najočitnejše pri bolnikih z največjim tveganjem za napredovanje bolezni. Zato se lahko zdravniki 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 se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni.

Po mediani spremljanja 9,7 leta ni bilo razlik v celokupnem preživetju; umrljivost je bila 31,4 % (koeficient tveganja = 1,01; 95-odstotni interval zaupanja 0,94 do 1,09). Vendar pa so bili v raziskovalnih analizah podskupin opaženi 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 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radioterapija	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: 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 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 pri preživetju brez napredovanja. Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so prejeli bikalutamid kot adjuvantno zdravljenje po radioterapiji (koeficient tveganja = 0,98; 95-odstotni interval zaupanja 0,80 do 1,20) ali po radikalni prostatektomiji (koeficient tveganja = 1,03; 95-odstotni interval zaupanja 0,85 do 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 (koeficient tveganja = 1,15; 95-odstotni interval zaupanja 1,00 do 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 kot terapija pri bolnikih z lokalno napredovalim nemetastatskim rakom prostate, za katere je bila predpisana takojšna kastracija, dokazana v kombinirani analizi dveh študij pri 480 predhodno nezdravljenih bolnikih z nemetastatskim rakom prostate (M0). Pri 56-odstotni umrljivosti in mediani spremljanja 6,3 leta ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem s bikalutamidom in kastracijo pri preživetju (koeficient tveganja = 1,05; interval zaupanja 0,81 do 1,36); vendar enakovrednosti obeh zdravljenj ni bilo mogoče statistično potrditi.

Kombinirana analiza dveh študij, ki sta zajeli 805 predhodno nezdravljenih bolnikov z metastatskim rakom prostate (M1), v katerih je bila skupna smrtnost 43 %, je pokazala, da je zdravljenje z bikalutamidom glede preživetja manj učinkovito kot kastracija (koeficient tveganja = 1,30 [interval zaupanja 1,04 do 1,65]). Številčna razlika v pričakovanem času smrti je 42 dni (6 tednov), medtem ko je srednji čas preživetja 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 poglavje 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 obsežno presnavlja (z oksidacijo in glukuronidacijo). Njegovi presnovki se v približno enakih deležih izločijo skozi ledvice in z žolčem.

Pri vsakodnevem jemanju bikalutamida se (R)-enantiomer zaradi svojega dolgega razpolovnega časa približno 10-kratno kopiči v plazmi.

Pri vsakodnevem jemanju 150 mg bikalutamida je ugotovljena koncentracija (R)-enantiomera v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 22 mikrogramov/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja prevladujoči aktivni (R)-enantiomer predstavlja 99 % vseh enantiomerov v obtoku.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

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 (Leydigove celice, ščitnica, jetra). Pri človeku niso ugotovili indukcije encimov. Atrofija semenskih tubulov je pričakovan učinek antiandrogenov kot skupine in so jo opažali pri vseh raziskovanih živalskih vrstah. Reverzibilnost atrofije testisov se je v 6-mesečni študiji na podganah pojavila 4 mesece po zaključenem odmerjanju (pri približno 0,6-kratnih odmerkih terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg). V 12-mesečni študiji na podganah pri

24 tednih po zaključenem odmerjanju (pri približno 0,9-kratnih odmerkih terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg) ni bilo opaženo izboljšanje. Po 12-mesečnem ponavljajočem odmerjanju pri psih (pri približno 3-kratnih odmerkih terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg), je bila incidenca atrofije testisov po 6-mesečnem obdobju okrevanja enaka tako v skupini psov, ki je prejela odmerke, kot v kontrolni skupini. V študijah plodnosti (pri približno 0,6-kratnih odmerkih terapevtske koncentracije pri človeku, pri priporočenem odmerku 150 mg) je bil pri podganah moškega spola podaljšan čas do uspešnega parjenja takoj po 11 tednih odmerjanja; reverzibilnost pa je bila opažena po 7 tednih brez odmerjanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete

laktoza monohidrat

natrijev karboksimetilškrob

povidon

magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza 5 mPas (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol (E1521)

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

Tablete so na voljo v prozornih pretisnih omotih iz PVC-PVdC/aluminija v pakiranjih po 7, 28, 30, 60, 90 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7, Warszawa, Mazowieckie, 02-677

Poljska

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

H/20/02705/001-006

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 5. 2020

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 1. 2020