

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bicagelan 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 150 mg bikalutamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 188,0 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bicagelan 150 mg je indikovaný buď ako monoterapia, alebo ako adjuvantná liečba k radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty, ktorí majú vysoké riziko progresie ochorenia (pozri časť 5.1).

Bicagelan 150 mg je tiež indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým nemetastázujúcim karcinómom prostaty, u ktorých sa chirurgická kastrácia alebo iný lekársky zákrok nepovažujú za vhodné alebo akceptovateľné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži vrátane starších mužov

Dávkovanie je jedna 150 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne.

Bicagelan 150 mg sa má užívať nepretržite aspoň 2 roky alebo do progresie ochorenia.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene môže dôjsť k zvýšenej akumulácii lieku (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bicagelan je kontraindikovaný na použitie u detí a dospelých (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

Bicagelan je kontraindikovaný u žien, detí a dospelých (pozri časť 4.6).

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie terfenadínu, astemizolu alebo cisapridu s bikalutamidom je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba sa má začať pod priamym dohľadom odborného lekára.

Bikalutamid sa intenzívne metabolizuje v pečeni. Údaje naznačujú, že u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť vylučovanie bikalutamidu pomalšie, čo môže viesť k jeho zvýšenej akumulácii. Preto sa má bikalutamid používať obozretne u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene.

Má sa zvážiť pravidelné vykonávanie funkčných pečenných testov kvôli možnosti hepatálnych zmien. Predpokladá sa, že tieto zmeny sa väčšinou objavia v priebehu prvých 6 mesiacov liečby bikalutamidom.

Počas liečby bikalutamidom boli zriedkavo pozorované závažné hepatálne zmeny a zlyhanie pečene a boli hlásené aj smrteľné prípady (pozri časť 4.8). V prípade závažných hepatálnych zmien sa liečba bikalutamidom musí ukončiť.

U pacientov, u ktorých dôjde k objektívnej progresii ochorenia a ktorí zároveň majú zvýšenú hladinu prostatického špecifického antigénu (PSA), sa má liečba bikalutamidom ukončiť.

Preukázalo sa, že bikalutamid inhibuje cytochróm P450 (CYP3A4), a preto je potrebná obozretnosť, keď sa podáva súbežne s liekmi, ktoré sú metabolizované hlavne prostredníctvom CYP 3A4 (pozri časti 4.3 a 4.5).

U pacientov, ktorí užívali bikalutamid, boli v zriedkavých prípadoch hlásené reakcie z fotosenzitivity. Pacientom treba odporučiť, aby sa počas liečby bikalutamidom vyhli priamemu vystavovaniu sa nadmernému slnečnému alebo UV žiareniu a aby zvážili používanie prípravkov na opaľovanie. V prípade dlhšie pretrvávajúcej a/alebo závažnej reakcie z fotosenzitivity sa má začať vhodná symptomatická liečba.

Androgénová deprivácia môže spôsobiť predĺženie QT intervalu.

U pacientov s predĺžením QT intervalu v anamnéze alebo s rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu a u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zhodnotiť pomer medzi prínosom a rizikom vrátane možnosti vzniku *torsade de pointes* predtým, ako začnú liečbu liekom Bicagelan.

U pacientov súbežne liečených bikalutamidom bolo hlásené zosilnenie kumarínových antikoagulačných účinkov, čo môže viesť k zvýšeniu protrombínového času (PT) a medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Niektoré prípady boli spojené s rizikom krvácania. Odporúča sa dôsledné sledovanie PT/INR a má sa zvážiť úprava dávky antikoagulancia (pozri časti 4.5 a 4.8).

Antiandrogénová liečba môže spôsobiť morfológické zmeny v spermiiach. Aj keď sa vplyv bikalutamidu na morfológiu spermií nezhodnotil a u pacientov, ktorí dostávali bikalutamid, sa také zmeny nezaznamenali, pacienti a/alebo ich partnerky majú počas liečby bikalutamidom a 130 dní po liečbe používať účinnú antikoncepciu.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* preukázali, že (R)-enantiomér bikalutamidu je inhibítorom CYP3A4 a má slabšie inhibičné účinky na aktivitu CYP2C9, 2C19 a 2D6.

Hoci klinické štúdie s fenazónom (antipyrínom) ako markerom aktivity cytochrómu P450 (CYP) neposkytli žiadny dôkaz o možnej liekovej interakcii s bikalutamidom, priemerná expozícia (AUC) midazolamu sa po súbežnom podávaní bikalutamidu trvajúcim 28 dní zvýšila až o 80 %. Pri používaní liekov s úzkym terapeutickým indexom môže byť takéto zvýšenie klinicky významné. Z tohto dôvodu je súbežné použitie terfenadínu, astemizolu a cisapridu kontraindikované (pozri časť 4.3) a pri súbežnom podávaní bikalutamidu s cyklosporínom a s blokátormi kalciových kanálov je potrebná obozretnosť. Môže byť potrebné zníženie dávky týchto liekov, najmä ak sa prejaví zosilnený účinok lieku alebo nežiaduce účinky. V prípade cyklosporínu sa odporúča starostlivo sledovať jeho plazmatické koncentrácie a klinicky stav pacienta na začiatku liečby bikalutamidom alebo po jej ukončení.

Pri predpisovaní bikalutamidu spolu s inými liečivami, ktoré môžu inhibovať oxidáciu liekov, napríklad s cimetidínom a ketokonazolom, je potrebná obozretnosť. Teoreticky môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií bikalutamidu, čo môže teoreticky viesť k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov.

Štúdie *in vitro* preukázali, že bikalutamid môže vytesniť kumarínové antikoagulancium warfarín z väzby na bielkoviny. Boli hlásené prípady zvýšeného účinku warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií pri súbežnom podávaní s bikalutamidom. Preto sa odporúča starostlivo sledovať PT/INR, ak je bikalutamid podávaný pacientom, ktorí súbežne užívajú kumarínové antikoagulancia a má sa zvážiť úprava dávky antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Keďže androgénová deprivácia môže spôsobiť predĺženie QT intervalu, je potrebné starostlivo zvážiť súbežné použitie lieku Bicagelan s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo majú schopnosť vyvolať *torsade de pointes*, akými sú napríklad antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď. (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bikalutamid je kontraindikovaný u žien a nesmie sa podávať tehotným ženám.

Dojčenie

Bikalutamid je kontraindikovaný počas dojčenia.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa pozorovala reverzibilná porucha plodnosti samcov (pozri časť 5.3). Treba predpokladať, že u mužov nastane obdobie zníženej plodnosti alebo neplodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je pravdepodobné, že by bikalutamid zhoršoval schopnosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Treba však vziať do úvahy, že občas sa môže vyskytnúť somnolencia. Pacienti s týmito príznakmi, majú byť opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

V tejto časti sú nežiaduce účinky definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca udalosť
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť, angioedém a urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté	Znížené libido Depresia
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat Somnolencia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	Časté	Návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Intersticiálna choroba pľúc ^c (hlásené boli smrteľné prípady)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha Zápcha Dyspepsia Flatulencia Nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatotoxicita, žltacka, hypertransaminazémia ^a
	Zriedkavé	Zlyhanie pečene ^d (hlásené boli smrteľné prípady)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka
	Časté	Alopécia Hirzutizmus/obnovenie rastu vlasov Suchá koža ^c Pruritus
	Zriedkavé	Reakcia z fotosenzitivity
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi časté	Gynekomastia a citlivosť prsníkov ^b
	Časté	Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia
	Časté	Bolesť na hrudníku Edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti

a) Hepatálne zmeny sú zriedkavo závažné a často boli prechodné, ustúpili alebo sa zmiernili počas pokračujúcej liečby alebo po ukončení liečby.

- b) U väčšiny pacientov, ktorí užívali bicalutamid 150 mg v monoterapii, sa vyskytla gynekomastia a/alebo bolesť prsníkov. V štúdiách sa tieto príznaky považovali za závažné u menej ako 5 % pacientov. Gynekomastia nemusí po ukončení liečby spontánne ustúpiť, najmä po dlhodobej liečbe.
- c) Kvôli kódovacím konvenciám použitým v štúdiách zameraných na včasný karcinóm prostaty (Early Prostate Cancer, EPC) bola nežiaduca udalosť „suchá koža“ kódovaná v systéme COSTART pod výrazom „vyrážka“. Pri 150 mg dávke, preto nie je možné stanoviť frekvenciu osobitne priradenú k tejto nežiaducej udalosti, predpokladá sa však rovnaká frekvencia ako pri 50 mg dávke.
- d) Uvedené ako nežiaduci účinok lieku po posúdení údajov získaných po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe výskytu zlyhania pečene ako nežiaducej udalosti hlásenej u pacientov v skupine užívajúcej bicalutamid v otvorenej fáze štúdií EPC so 150 mg dávkou.
- e) Uvedená ako nežiaduci účinok lieku po posúdení údajov získaných po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe výskytu intersticiálnej pneumónie ako nežiaducej udalosti hlásenej v období náhodne pridelených liečby v štúdiách EPC so 150 mg dávkou.

Zvýšené PT/INR: V postmarketingovom sledovaní boli hlásené prípady kumarínových antikoagulancií interagujúcich s bicalutamidom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním u ľudí.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum; liečba má byť symptomatická. Dialýza nemusí byť účinná, pretože bicalutamid sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny a nevylučuje sa močom v nezmenenej forme. Indikovaná je všeobecná podporná starostlivosť, vrátane častého sledovania vitálnych funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, antiandrogény,
ATC kód: L02BB03

Mechanizmus účinku

Bicalutamid je nesteroidný antiandrogén, ktorý nevykazuje žiadnu ďalšiu endokrinnú aktivitu. Viaže sa na androgénové receptory divokého typu („normálne“ nemutované receptory) bez toho, že by aktivoval expresiu génov, a tým inhibuje androgénnu stimuláciu. Výsledkom tejto inhibície je regresia nádorov prostaty. Z klinického hľadiska môže ukončenie liečby bicalutamidom u niektorých pacientov viesť k „syndrómu z vysadenia antiandrogénov“.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bicalutamid sa hodnotil ako liečba pre pacientov s lokalizovaným (T1-T2, N0 alebo NX, M0) alebo lokálne pokročilým (T3-T4, akýkoľvek stav N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastázujúcim karcinómom prostaty v kombinovanej analýze troch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdií zahŕňajúcich 8 113 pacientov, v ktorých sa bicalutamid podával ako okamžitá hormonálna liečba alebo ako adjuvantná liečba k radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii (najmä k externej rádioterapii). Pri mediáne sledovania 9,7 roka došlo k objektívnej progresii ochorenia u 36,6 % pacientov liečených bicalutamidom a u 38,17% pacientov užívajúcich placebo.

Zníženie rizika objektívnej progresie ochorenia sa pozorovalo vo väčšine skupín pacientov, ale najvýraznejšie bolo u pacientov s najvyšším rizikom progresie ochorenia. Lekári sa preto môžu rozhodnúť, že optimálnou liečebnou stratégiou u pacienta s nízkym rizikom progresie ochorenia, hlavne pri zvažovaní adjuvantnej liečby po radikálnej prostatektómii, môže byť odloženie hormonálnej liečby až do objavenia sa príznakov progresie ochorenia.

Pri mediáne sledovania 9,7 roka sa nezistil žiadny rozdiel v celkovom prežívaní a úmrtnosť bola 31,4 % (HR = 1,01; 95 % IS: 0,94 až 1,09). V exploračných analýzach podskupín však boli zreteľné určité tendencie.

V nasledovných tabuľkách sú zhrnuté údaje o prežívaní bez príznakov progresie ochorenia a o celkovom prežívaní na základe Kaplanových-Meierových odhadov u pacientov s lokálne pokročilým ochorením:

Tabuľka 2 Percento pacientov s lokálne pokročilým ochorením, u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu času, podľa liečebných podskupín

Analyzovaná populácia	Liečebná skupina	Udalosti (%) po 3 rokoch	Udalosti (%) po 5 rokoch	Udalosti (%) po 7 rokoch	Udalosti (%) po 10 rokoch
Aktívne sledovanie („watchful waiting“, odložená liečba) (n = 657)	bicalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Rádioterapia (n = 305)	bicalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikálna prostatektómia (n = 1 719)	bicalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabuľka 3 Celkové prežívanie pri lokálne pokročilom ochorení podľa liečebných podskupín

Analyzovaná populácia	Liečebná skupina	Udalosti (%) po 3 rokoch	Udalosti (%) po 5 rokoch	Udalosti (%) po 7 rokoch	Udalosti (%) po 10 rokoch
Aktívne sledovanie („watchful waiting“, odložená liečba) (n = 657)	bicalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Rádioterapia (n = 305)	bicalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikálna prostatektómia (n = 1 719)	bicalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

U pacientov s lokalizovaným ochorením, ktorým sa bicalutamid podával v monoterapii, sa nezistil významný rozdiel v prežívaní bez príznakov progresie ochorenia. U pacientov s lokalizovaným ochorením, ktorým sa bicalutamid podával ako adjuvantná liečba po rádioterapii (HR = 0,98; 95 % IS: 0,80 až 1,20) alebo radikálnej prostatektómii (HR = 1,03; 95 % IS: 0,85 až 1,25), sa nezistil významný rozdiel v celkovom prežívaní. U pacientov s lokalizovaným ochorením, u ktorých by sa inak zvolilo aktívne sledovanie („watchful waiting“, odložená liečba), sa zistila tendencia ku kratšiemu prežívaniu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (HR = 1,15; 95 % IS: 1,00 až 1,32).

Vzhľadom na uvedené sa u pacientov s lokalizovaným ochorením profil prínosu a rizika liečby bicalutamidom nepovažuje za priaznivý.

V osobitnom programe klinického vývoja sa účinnosť bicalutamidu 150 mg v liečbe pacientov s lokálne pokročilým nemetastázujúcim karcinómom prostaty, u ktorých bola indikovaná okamžitá kastrácia, preukázala v kombinovanej analýze dvoch štúdií zahŕňajúcich 480, predtým neliečených pacientov s nemetastázujúcim (M0) karcinómom prostaty. Pri 56 % úmrtnosti a pri mediáne sledovania 6,3 roka sa nezistil významný rozdiel v prežívaní medzi pacientmi liečenými bicalutamidom a pacientmi, ktorí podstúpili kastráciu (HR = 1,05 [IS: 0,81 až 1,36]); zo štatistického hľadiska však nie je možné dospieť k záveru o rovnocennosti týchto dvoch liečebných stratégií.

V kombinovanej analýze dvoch štúdií zahŕňajúcich 805, predtým neliečených pacientov s metastázujúcim (M1) ochorením sa pri 43 % úmrtnosti preukázalo, že liečba bicalutamidom 150 mg je z hľadiska času prežívania menej účinná ako kastrácia (HR = 1,30 [IS: 1,04 až 1,65]), pričom numerický rozdiel v odhadovanom čase do úmrtia bol 42 dní (6 týždňov) počas mediánu prežívania 2 roky.

Bicalutamid je racemát a antiandrogénny účinok má takmer výhradne vďaka (R)-enantioméru.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s pediatrickými pacientmi (pozri časti 4.3 a 4.6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bicalutamid sa po perorálnom podaní dobre absorbuje. Neexistuje žiadny dôkaz o klinicky významnom vplyve jedla na biologickú dostupnosť.

Distribúcia

Bicalutamid sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny (racemát 96 %, (R)-enantiomér > 99 %) a intenzívne sa metabolizuje (oxidáciou a glukuronidáciou); jeho metabolity sa približne v rovnakom podiele vylučujú obličkami a žľou.

Biotransformácia

(S)-enantiomér sa v porovnaní s (R)-enantiomérom vylučuje rýchlo. Polčas eliminácie (R)-enantioméru z plazmy je približne 1 týždeň.

Pri dennom podávaní bicalutamidu 150 mg dochádza približne k 10-násobnej akumulácii (R)-enantioméru v plazme v dôsledku jeho dlhého polčasu.

Počas denného podávania 150 mg bicalutamidu je plazmatická koncentrácia (R)-enantioméru v rovnovážnom stave približne 22 mikrogramu/ml. V rovnovážnom stave tvorí (R)-enantiomér, ako hlavná účinná zložka, 99 % z celkového množstva cirkulujúcich enantiomérov.

Eliminácia

V klinickej štúdií bola priemerná koncentrácia (R)-enantioméru bicalutamidu v sperme mužov, ktorí užívali 150 mg bicalutamidu, 4,9 mikrogramu/ml. Množstvo bicalutamidu, ktoré sa môže dostať do organizmu partnerky počas pohlavného styku, je nízke a rovná sa približne 0,3 mikrogramu/kg. Toto množstvo je nižšie ako množstvo, ktoré bolo potrebné na vyvolanie zmien u mláďat laboratórnych zvierat.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika (R)-enantioméru nie je ovplyvnená vekom, poruchou funkcie obličiek alebo miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Preukázalo sa, že u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene je eliminácia (R)-enantioméru z plazmy pomalšia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bikalutamid pôsobí u zvierat ako silný antiandrogén a induktor oxidázy so zmiešanou funkciou. Toto pôsobenie sa dáva do súvislosti so zmenami cieľových orgánov, vrátane vyvolania nádorov (nádory z Leydigových buniek, nádory štítnej žľazy, nádory pečene) u zvierat. Indukcia enzýmov sa u ľudí nepozorovala. Atrofia semenotvorných kanálikov je predpokladaným skupinovým účinkom antiandrogénov a pozorovala sa u všetkých sledovaných druhov zvierat. Zvrat atrofie semenníkov nastal 4 mesiace po ukončení podávania v 6-mesačnej štúdiu na potkanoch (v dávkach približne 0,6-násobku terapeutických koncentrácií u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg). V 12-mesačnej štúdiu na potkanoch sa 24 týždňov po ukončení podávania dávky nepozorovalo žiadne zotavenie (v dávkach približne 0,9-násobku ľudskej koncentrácie pri odporúčanej dávke 150 mg pre človeka). Po 12 mesiacoch opakovaného podávania psom (v dávkach približne 3-násobku terapeutických koncentrácií pre ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg pre človeka) bola incidencia atrofie semenníkov rovnaká u dávkovaných aj kontrolných psov po 6-mesačnom období zotavenia. V štúdiu plodnosti (pri dávkach približne 0,6-násobku terapeutických koncentrácií pre ľudí pri odporúčanej dávke pre človeka 150 mg) mali potkaní samci zvýšený čas na úspešné párenie bezprostredne po 11 týždňoch podávania; zvrat bol pozorovaný po 7 týždňoch podania dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza monohydrát

povidón K-25

karboxymetyľškrob A, sodná soľ

stearát horečnatý.

Obal tablety:

hypromelóza (5cP)

oxid titaničitý (E171)

propylénglykol.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistre.

30, 90 filmom obalených tablet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0264/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13.06.2016
Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021