

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Caprodez  
150 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg bikalutamidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 188 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou s nominálnym priemerom 10,5 mm. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Caprodez je indikovaný buď ako monoterapia, alebo ako prídavná liečba k radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie ochorenia (pozri časť 5.1).

Caprodez je tiež indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom prostaty, u ktorých sa chirurgická kastrácia alebo iná chirurgická intervencia nepovažujú za vhodné alebo akceptovateľné.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dospelí muži vrátane starších pacientov: 150 mg (jedna tableta) jedenkrát denne užitá perorálne.

Liečba Caprodezom má trvať nepretržite minimálne 2 roky alebo do progresie ochorenia.

##### Osobitné populácie

###### *Porucha funkcie obličiek*

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

###### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania.

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene môže dôjsť ku kumulácii liečiva (pozri časť 4.4).

###### *Pediatrická populácia*

Caprodez nie je indikovaný deťom a dospelým (pozri časť 4.3).

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Tableta sa má prehltnúť celá a zapiť vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Caprodez je kontraindikovaný u žien a detí (pozri časť 4.6).

Caprodez nesmú užívať pacienti s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečba sa má začať pod priamym dohľadom odborníka.

Bikalutamid je v rozsiahlej miere metabolizovaný v pečeni. Údaje naznačujú, že u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť eliminácia bikalutamidu pomalšia, čo môže viesť k zvýšenej kumulácii bikalutamidu. Preto sa má Caprodez u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene podávať s opatrnosťou.

Kvôli možným zmenám pečene sa má zväziť pravidelná kontrola funkcie pečene. Predpokladaný výskyt väčšiny týchto zmien sa objaví v priebehu prvých 6 mesiacov od začiatku liečby bikalutamidom.

Zriedkavo sa v súvislosti s bikalutamidom pozorovali ťažké zmeny pečene a zlyhávanie pečene a boli hlásené aj smrteľné prípady (pozri časť 4.8). Ak dôjde k závažným zmenám, liečba Caprodezom sa má ukončiť.

U pacientov, ktorí majú objektívnu progresiu ochorenia spolu so zvýšenou hladinou špecifického prostatického antigénu PSA, sa má zväziť ukončenie liečby Caprodezom.

Preukázalo sa, že bikalutamid inhibuje cytochróm P450 (CYP3A4), preto je pri súbežnom podávaní s liekmi metabolizovanými predovšetkým CYP3A4 potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.5).

V zriedkavých prípadoch boli hlásené fotosenzitívne reakcie u pacientov užívajúcich bikalutamid. Pacienti majú byť poučení, aby sa vyhli priamemu vystaveniu nadmernému slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému žiareniu, keď užívajú Caprodez a môžu zväziť použitie opaľovacích krémov. V prípadoch, keď je fotosenzitívna reakcia pretrvávajúcejšia a/alebo závažnejšia, má sa začať vhodná symptomatická liečba.

Liečba androgénou depriváciou môže predĺžiť QT interval.

U pacientov, ktorí majú rizikové faktory pre vznik predĺženia QT intervalu v anamnéze a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári pred začiatkom liečby Caprodezom vyhodnotiť pomer prínosu a rizika, vrátane možného vzniku *torsade de pointes*.

Antiandrogénna terapia môže spôsobiť morfológické zmeny spermií. Aj keď sa účinok bikalutamidu na morfológiu spermií nehodnotil a u pacientov, ktorí dostávali bikalutamid, neboli hlásené žiadne takéto zmeny, pacienti a/alebo ich partneri majú počas liečby Caprodezom a počas 130 dní po liečbe používať adekvátnu antikoncepciu.

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

### Informácie o pomocných látkach

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

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

*In vitro* štúdie preukázali, že (R)-bikalutamid je inhibítor CYP3A4 so slabšími inhibičnými účinkami na aktivitu CYP2C9, 2C19 a 2D6. Hoci klinické štúdie s antipyrínom ako markerom aktivity cytochrómu P450 (CYP) nepreukázali žiadny dôkaz o liekovej interakcii s bikalutamidom, priemerná hodnota expozície (AUC – plocha pod časovou krivkou koncentrácie) midazolamu sa zvýšila až o 80 % po súbežnom podávaní s bikalutamidom počas 28 dní. Pre lieky s úzkym terapeutickým indexom by mohlo byť takéto zvýšenie významné. Preto je súbežné používanie terfenadínu, astemizolu a cisapridu kontraindikované (pozri časť 4.3) a pri súbežnom podávaní Caprodezu s látkami, ako je cyklosporín a blokátory vápnikových kanálov, je potrebná opatrnosť. Zníženie dávky je nutné, pokiaľ sa preukáže zosilnený alebo nežiaduci účinok týchto liečiv. Pri cyklosporíne sa odporúča starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie a klinický stav, a to na začiatku liečby Caprodezom alebo po jej ukončení.

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Caprodezu s inými liekmi, ktoré môžu inhibovať oxidáciu lieku, napr. s cimetidínom a ketokonazolom. Teoreticky by to mohlo mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie bikalutamidu, čo by mohlo viesť k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov.

*In vitro* štúdie preukázali, že bikalutamid môže vytesňovať kumarínové antikoagulancium, warfarín, z jeho proteínových väzbových miest. Pri súbežnom podávaní s bikalutamidom boli hlásené prípady zvýšeného účinku warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií. Preto ak sa Caprodez začína podávať pacientom, ktorí súčasne užívajú kumarínové antikoagulancia, odporúča sa dôsledne sledovať PT/INR a zvážiť úpravu dávky antikoagulancia (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vzhľadom na to, že liečba androgénnou depriváciou môže predĺžiť QT interval, súbežné užívanie Caprodezu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsade de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, sa má starostlivo zhodnotiť (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 u žien a nesmie sa podávať dojčiacim matkám.

##### Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa pozorovalo reverzibilné poškodenie plodnosti u samcov (pozri časť 5.3). U človeka by sa malo predpokladať obdobie subfertility alebo infertility.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je pravdepodobné, že Caprodez ovplyvňuje schopnosť pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Treba však mať na zreteli, že niekedy sa môže vyskytnúť ospalosť. Všetci takto ovplyvnení pacienti majú byť opatrní.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V tejto časti sú definované nežiaduce účinky nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), 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	hypersenzitivita, angioedém a urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté	znížené libido, depresia
Poruchy nervového systému	Časté	závrat, ospalosť
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 <sup>e</sup> (hlásené boli úmrtia)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, flatulencia, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	hepatotoxicita, žltáčka, hypertransaminázémia <sup>a</sup>
	Zriedkavé	zlyhávanie pečene <sup>d</sup> (hlásené boli úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážka
	Časté	alopécia, hirzutizmus/obnovenie rastu vlasov, suchá koža <sup>e</sup> , pruritus
	Zriedkavé	fotosenzitívna reakcia
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi časté	gynekomastia a citlivosť prsníkov <sup>b</sup>
	Časté	erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	asténia
	Časté	bolesť na hrudníku, edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie telesnej hmotnosti

<sup>a</sup> Zmeny pečene sú zriedkavo závažné a boli často prechodné, pri pokračovaní v liečbe alebo po jej skončení ustúpili alebo sa zmiernili.

<sup>b</sup> U väčšiny pacientov užívajúcich 150 mg bikalutamidu v monoterapii sa vyskytovala gynekomastia a/alebo bolesť prsníka. V štúdiách sa tieto príznaky považovali za závažné u 5 % pacientov. Gynekomastia nemusí po ukončení liečby spontánne ustúpiť, najmä po dlhodobej liečbe.

<sup>c</sup> Vzhľadom na konvencie kódovania v EPC štúdiách, nežiaduca udalosť „suchá koža“ bola kódovaná na základe COSTART terminológie ako „vyrážka“. Preto nie je možné určiť osobitné deskriptory frekvencie pre dávku 150 mg bikalutamidu, aj keď rovnaká frekvencia bola predpokladaná pre dávku 50 mg.

<sup>d</sup> Uvedená ako nežiaduca reakcia na liek získaná z prehľadov údajov po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola získaná z výskytu hlásených nežiaducich udalostí zlyhávania pečene u pacientov liečených 150 mg bikalutamidu v otvorenom ramene EPC štúdií.

<sup>e</sup> Uvedená ako nežiaduca reakcia na liek získaná z prehľadov údajov po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola získaná z výskytu hlásených nežiaducich udalostí intersticiálnej pneumónie v randomizovanej perióde liečby 150 mg v EPC štúdiách.

Zvýšený PT/INR: Po uvedení na trh boli hlásené prípady interakcií kumarínových antikoagulancií s bikalutamidom (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**

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s predávkovaním. Špecifické antidotum neexistuje, liečba má byť symptomatická. Dialýza nemusí byť prospešná, pretože bikalutamid sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny a nevylučuje sa močom v nezmenenej forme. Indikovaná je všeobecná podporná starostlivosť vrátane častého monitorovania vitálnych funkcií.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiandrogény, ATC kód: L02BB03

#### Mechanizmus účinku

Bikalutamid je nesteroidný antiandrogén bez ďalšej endokrinnnej aktivity. Viaže sa na androgénový receptor bez aktivácie génovej expzie, a tým inhibuje androgénnu stimuláciu. Výsledkom tejto inhibície je regresia tumoru prostaty. U niektorých pacientov sa prerušenie liečby bikalutamidom môže klinicky prejavovať "syndrómom z vysadenia antiandrogénu".

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bikalutamidu 150 mg sa sledovala u ľudí s lokalizovaným (T1-T2, N0 alebo NX, M0) alebo lokálne pokročilým (T3-T4, žiadne N, M0; T1-T2, N+, M0) karcinómom prostaty bez metastáz v kombinovanej analýze troch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdií u 8 113 pacientov, kde sa bikalutamid podával ako okamžitá hormonálna liečba alebo ako prídavná liečba k radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii (najmä radiácia s použitím externého žiarenia). V mediáne sledovania 9,7 rokov sa u 36,6 % pacientov užívajúcich bikalutamid a u 38,17 % pacientov užívajúcich placebo prejavila objektívna progresia ochorenia.

Zníženie rizika objektívnej progresie ochorenia sa pozorovalo vo väčšine skupín pacientov, avšak najvýraznejšie bolo u pacientov s najväčším rizikom progresie ochorenia. Lekári sa preto môžu rozhodnúť, že optimálnou liečebnou stratégiou liečby u skupiny pacientov s nízkym rizikom progresie ochorenia, najmä pri prídavnej liečbe po radikálnej prostatektómii, je odložiť hormonálnu liečbu dovtedy, kým sa neobjavia príznaky progresie ochorenia.

Nepozoroval sa žiadny celkový rozdiel v prežívaní pri sledovaní s mediánom sledovania 9,7 roka s mortalitou 31,4 % (HR = 1,01; 95 % IS – interval spoľahlivosti 0,94 až 1,09). Niektoré tendencie však boli zjavné vo výskumných analýzách podskupín.

V nasledovných tabuľkách sú zhrnuté údaje o prežívaní bez progresie ochorenia a údaje o celkovom prežívaní na základe odhadu podľa Kaplan-Meiera u pacientov s lokálne pokročilým ochorením:

**Tabuľka 2: Podiel pacientov s lokálne pokročilým ochorením s progresiou ochorenia podľa liečebných podskupín**

Analyzovaná populácia	Rameno liečby	Prípady (%) po 3 rokoch	Prípady (%) po 5 rokoch	Prípady (%) po 7 rokoch	Prípady (%) po 10 rokoch
Pod aktívnym sledovaním lekára (n=657)	bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Rádioterapia (n=305)	bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikálna prostatektómia (n=1 719)	bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

**Tabuľka 3: Celkové prežívanie u pacientov s lokálne pokročilým ochorením podľa liečebných podskupín**

Analyzovaná populácia	Rameno liečby	Prípady (%) po 3 rokoch	Prípady (%) po 5 rokoch	Prípady (%) po 7 rokoch	Prípady (%) po 10 rokoch
Pod aktívnym sledovaním lekára (n=657)	bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Rádioterapia (n=305)	bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikálna prostatektómia (n=1 719)	bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

U pacientov s lokalizovaným ochorením užívajúcich samotný bikalutamid sa nepozoroval signifikantný rozdiel v prežívaní bez progresie ochorenia. U pacientov s lokalizovaným ochorením užívajúcich bikalutamid ako prídavnú liečbu 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) nebol pozorovaný signifikantný rozdiel v celkovom prežívaní. U pacientov s lokalizovaným ochorením, ktorí boli pod prísny dohľadom lekára, bola tendencia k nižšej miere prežívania v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (HR=1,15; 95 % IS 1,00 až 1,32). Pomer prínosu a rizika liečby bikalutamidom sa preto u tejto skupiny pacientov s lokalizovaným ochorením nepovažuje za výhodný.

V samostatnom programe sa účinnosť kombinovaného bikalutamidu 150 mg na liečbu pacientov s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom prostaty, u ktorých bola indikovaná okamžitá kastrácia, preukázala kombinovanou analýzou 2 štúdií so 480 predtým neliečenými pacientmi s karcinómom prostaty bez metastáz (M0). Pri 56 % úmrtnosti a mediáne sledovania 6,3 roka sa nezistil významný rozdiel medzi bikalutamidom a kastráciou v prežívaní (HR = 1,05 [IS 0,81 až 1,36]); rovnocennosť týchto dvoch liečebných stratégií sa však nedala štatisticky uzavrieť.

V kombinovanej analýze 2 štúdií s 805 predtým neliečenými pacientmi s metastatickým ochorením (M1) a mortalitou 43 % sa dokázalo, že bikalutamid v dávke 150 mg je menej účinný ako kastrácia, čo sa týka doby prežívania (HR = 1,30 [IS 1,04 až 1,65]), s číselným rozdielom v odhadovanom čase do smrti 42 dní (6 týždňov) v priebehu priemerného obdobia prežívania 2 roky.

Bikalutamid je racemát, ktorého antiandrogénny účinok sa vyskytuje takmer výlučne vo forme (R)-enantioméru.

#### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa nevykonali žiadne štúdie (pozri časti 4.3 a 4.6).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Bikalutamid sa po perorálnom podaní dobre absorbuje. Neexistuje žiaden dôkaz o akomkoľvek klinicky významnom vplyve jedla na biologickú dostupnosť.

### Distribúcia

Bikalutamid sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny: (racemát 96 %, (R)-enantiomér > 99 %) a v značnej miere sa metabolizuje (oxidáciou a glukuronidáciou); jeho metabolity sa vylučujú obličkami a žlčou v približne rovnakých pomeroch.

### Biotransformácia

(S)-enantiomér sa rýchlo vylučuje v porovnaní s (R)-enantiomérom, ktorý má plazmatický eliminačný polčas asi 1 týždeň.

Pri dennom podávaní bikalutamidu 150 mg sa (R)-enantiomér hromadí približne 10-násobne v plazme v dôsledku svojho dlhého polčasu.

Počas denného podávania bikalutamidu 150 mg sa pozorujú ustálené plazmatické koncentrácie (R) - enantioméru približne 22 mikrogramov/ml. V rovnovážnom stave predstavuje prevažne aktívny (R) - enantiomér 99 % všetkých cirkulujúcich enantiomérov.

### Eliminácia

V klinickej štúdií bola priemerná koncentrácia R-bikalutamidu v sperme mužov dostávajúcich bikalutamid 150 mg 4,9 mikrogramov/ml. Množstvo bikalutamidu, ktoré sa potenciálne môže dostať do tela partnerky počas pohlavného styku je malé a rovná sa približne 0,3 mikrogramu/kg. Toto množstvo je nižšie ako je množstvo potrebné na vyvolanie zmien u potomstva laboratorných zvierat.

### Osobitné skupiny

Farmakokinetika (R)-enantioméru nie je ovplyvnená vekom, poruchou funkcie obličiek ani miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Existujú dôkazy o pomalšej eliminácii (R)-enantioméru z plazmy u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bikalutamid je silný antiandrogén a induktor oxidázy so zmiešanou funkciou u zvierat. Zmeny cieľových orgánov, vrátane indukcie tumoru (Leydigove bunky, štítna žľaza, pečeň), u zvierat jednoznačne súvisia s touto aktivitou. Indukcia enzýmov sa u človeka nepozorovala. U všetkých skúmaných druhov sa pozorovala atfia semenotvorných kanálikov a predpokladá sa, že sa jedná o skupinový účinok antiandrogénov. Úplný zvrät atfie semenníkov sa vyskytol 4 mesiace po ukončení dávkovania v 6-mesačnej štúdií na potkanoch (pri dávkach približne 0,6-násobku terapeutických koncentrácií u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg). V 12-mesačnej štúdií na potkanoch (pri dávkach približne 0,9-násobku ľudskej koncentrácie pri odporúčanej dávke pre človeka 150 mg) sa nepozorovalo žiadne zotavenie po 24 týždňoch po ukončení dávkovania. Po 12 mesiacoch opakovaného dávkovania psom (pri dávkach približne 3-násobku terapeutických koncentrácií u ľudí pri odporúčanej dávke pre ľudí 150 mg) bol výskyt testikulárnej atfie u psov a kontrolných psov rovnaký po 6-mesačnom období zotavenia. V štúdií fertility (pri dávkach približne 0,6-násobku terapeutických koncentrácií u ľudí pri odporúčanej dávke pre ľudí 150 mg) mali samce potkanov zvýšený čas do úspešného párenia ihneď po 11 týždňoch dávkovania; zvrät bol pozorovaný po 7 týždňoch po podaní dávky.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

monohdrát laktózy  
povidón K-25  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
stearát horečnatý

Filmový 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**

Priehľadné PVC/PVDC/ALU blistre v škatuľke.

Balenie obsahuje 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.  
V Borovičkách 278  
252 26 Kosoř  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0189/21-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:



**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021