

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bicalutamide-Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg bicalutamiidi.

INN. *Bicalutamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 99,75 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge kuni valkjaskaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud "BCL" ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lokaalselt kauglearenenud eesnäärmevähiga ja kõrge progresseerumisriskiga patsientidel monoteerapiana või adjuvantravina radikaalse prostatektoomia või radioteerapia korral (vt lõik 5.1).

Monoteerapiana ka lokaalselt kauglearenenud mitte-metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel, kellel kirurgiline kastratsioon või teised meditsiinilised protseduurid ei ole sobilikud või on talumatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud mehed, sh eakad: annus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas suu kaudu.

Bicalutamiidi 150 mg tablette tuleb järjepidevalt kasutada vähemalt 2 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib esineda ravimi suurenenud kuhjumist organismis (vt lõik 4.4).

Lapsed

Bicalutamiid on lastele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Bicalutamide-Teva 150 mg on vastunäidustatud naistele ja lastele (vt lõik 4.6).

Terfenadiini, astemisooli või tsisapriidi samaaegne manustamine Bicalutamide-Teva'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi alustamine peab toimuma spetsialisti range järelevalve all.

Bikalutamiid metaboliseerub ulatuslikult maksas. Andmed viitavad, et raske maksakahjustusega isikutel võib eritumine olla aeglasem ning see võib viia bikalutamiidi kuhjumiseni organismis. Seetõttu tuleb Bicalutamide-Teva 150 mg kasutada ettevaatlikult mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel.

Võimalike muutuste tõttu maksas tuleb kaaluda regulaarset maksafunktsiooni kontrollimist. Enamik muutustest peaks ilmnema bikalutamiidi ravi esimese 6 kuu jooksul.

Raskeid muutusi maksas ja maksapuudulikkust on 150 mg bikalutamiidiga täheldatud harva, teatatud on ka surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Kui muutused on rasked, tuleb ravi 150 mg Bicalutamide-Teva'ga katkestada.

Patsientidel, kellel täheldatakse objektiivselt haiguse süvenemist, millega kaasneb PSA taseme tõus, tuleb kaaluda Bicalutamide-Teva ravi lõpetamist.

On tõestatud, et bikalutamiid inhibeerib tsütokroom P450 (CYP3A4); seetõttu tuleb vastavalt rakendada ettevaatust, kui seda manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP 3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

150 mg bikalutamiidi võtvatel patsientidel on harva teatatud valgustundlikkusreaktsioonidest. Patsientidele tuleb soovitada Bicalutamide-Teva 150 mg ravi ajal hoiduda otsese päikesevalguse või UV-kiirguse käes viibimisest ning päikesekaitsekreemi kasutamist. Juhul kui valgustundlikkusreaktsioon on rohkem väljendunud ja/või raske, tuleb alustada sobiva sümptomaatilise raviga.

Androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli.

Patsientidel, kellel on varem olnud või esineb samal ajal riskifaktoreid QT intervalli pikenedele ja patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad QT intervalli pikendada (vt lõik 4.5), peavad arstid enne ravi alustamist Bicalutamide-Teva'ga hindama kasu-riski suhet, sh *Torsade de pointes*'i potentsiaali.

Antiandrogeenne ravi võib põhjustada morfoloogilisi muutusi seemnerakkudes. Kuigi bikalutamiidi mõju seemnerakkude morfoloogiale ei ole hinnatud ning taolistest muutustest ei ole bikalutamiidi saanud patsientide puhul teatatud, peavad patsiendid ja/või nende partnerid kasutama bikalutamiid-ravi ajal ja 130 päeva pärast ravi lõppemist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kumariini antikoaguleeriva toime potenseerumisest on teatatud samaaegselt bikalutamiidi saavate patsientide puhul, see võib viia protrombiinaja (*Prothrombin Time*, PT) tõusu ja rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalised Ratio*, INR) suurenemiseni. Mõnesid juhtumeid on seostatud veritsuse ohuga. Soovitav on PT/INR hoolikas jälgimine ja kaaluda tuleks antikoagulandi annuse kohandamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Abiained

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi igas tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et R-bikalutamiid on CYP 3A4 inhibiitor, millel on nõrgem inhibeeriv toime CYP 2C9, 2C19 ja 2D6 aktiivsusele.

Kuigi kliinilistes uuringutes, milles tsütokroom 450 (CYP) aktiivsuse markerina kasutati antipüriini, ei leitud tõendeid ravimite koostoimete potentsiaali kohta bikalutamiidiga, suurenes pärast midasolaami ja bikalutamiidi samaaegset manustamist 28 päeva jooksul midasolaami keskmine AUC kuni 80% võrra. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimite korral võib nimetatud tõus osutada oluliseks. Seetõttu on terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ning ettevaatus on vajalik, kui Bicalutamide-Teva't manustatakse samaaegselt selliste ravimitega, nagu tsüklosporiin ja kaltsiumikanali blokaatorid. Nende ravimite kasutamisel, eriti ravimi toime tugevnemisel või kõrvaltoimete ilmnemisel, võib olla vajalik annuse vähendamine. Tsüklosporiini kasutamisel on soovitatav, et pärast bikalutamiidiga ravi alustamist või katkestamist jälgitakse hoolikalt ravimite sisaldust plasmas ja patsiendi kliinilist seisundit.

Ettevaatus on vajalik Bicalutamide-Teva määramisel koos teiste ravimitega, mis võivad inhibeerida ravimite oksüdatsiooni (nt tsimetidiin ja ketokonasool). Teoreetiliselt võib tulemuseks olla bikalutamiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib viia kõrvaltoimete tugevnemiseni.

In vitro uuringud on näidanud, et bikalutamiid võib tõrjuda kumariini tüüpi antikoagulandi, varfariini, selle sidumiskohtadelt plasmavalkudel. On teatatud varfariini ja teiste kumariini tüüpi antikoagulantide toime tugevnemisest, kui neid manustatakse samaaegselt koos bikalutamiidiga. Seetõttu soovitakse kumariini tüüpi antikoagulante saavatele patsientidele Bicalutamide-Teva 150 mg manustades jälgida hoolikalt PT/INR ning kaaluda antikoagulantide annuse kohandamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kuna androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli, tuleb hoolikalt hinnata Bicalutamide-Teva kasutamist samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli või ravimitega, mis on võimelised kutsuma esile *Torsade de pointes*'i, nagu klass IA (nt kinidiin, disopüramiid) või klass III (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmilised ravimid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bikalutamiid on naistele vastunäidustatud ning seda ei tohi anda rasedatele naistele.

Imetamine

Bikalutamiid on imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilsus

Loomkatsetes on täheldatud fertiilsuse pöörduvat kahjustust isasloomadel (vt lõik 5.3). Inimestel võib eeldada subfertiilsuse või infertiilsuse perioodi esinemist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bikalutamiid ei mõjuta tõenäoliselt patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb märkida, et aeg-ajalt võib esineda unisust. Mainitud nähtude ilmnemise korral tuleb rakendada ettevaatust.

4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus esitatud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus, angioödeem ja urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu langus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Libiido langus, depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus, unisus
Südame häired	Teadmata	QT intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^c (on teatatud surmaga lõppenud juhtudest)
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus, ikterus, hüpertransaminaseemia ^a
	Harv	Maksapuudulikkus ^d (on teatatud surmaga lõppenud juhtudest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
	Sage	Alopeetsia, hirsutism/kehakarvade tagasikasv, naha kuivus ^c , kihelus
	Harv	Valgustundlikkusreaktsioon
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Günekomastia ja rinnanäärmete valulikkus ^b
	Sage	Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia
	Sage	Valu rinnus, turse
Uuringud	Sage	Kehakaalu tõus

^a Maksafunktsiooni muutused on harva raskekujulised ja olid sageli pöörduvad, lahenedes või paranedes ravi jätkudes või pärast ravi lõppu.

^b Enamikul patsientidest, kes said monoteeraapiat bikalutamiidi annusega 150 mg, esines günekomastia ja/või valu rinnanäärmetes. Uuringutes peeti neid sümptomeid rasketeks kuni 5% patsientidest. Günekomastia ei pruugi pärast ravi lõpetamist iseeneslikult laheneda, eriti kui ravi oli pikaajaline.

^c EPC uuringutes kasutatud kodeerimissüsteemi järgi, paigutati kõrvaltoime „naha kuivus“ COSTART termini „lööve“ alla. Seetõttu ei ole võimalik kindlaks teha 150 mg bikalutamiidi annuse puhul eraldi esinemissagedust, kuid eeldatavalt on see sarnane 50 mg annusega.

- ^d Kõrvaltoimete nimekirja lisatud pärast turuletulekujärgsete andmete ülevaatamist. Esinemissagedus on määratud maksapuudulikkuse teatatud kõrvaltoimete sageduse põhjal 150 mg annusega EPC uuringutes avatud bikalutamiidi rühmas ravi saanud patsientidel.
- ^e Kõrvaltoimete nimekirja lisatud pärast turuletulekujärgsete andmete ülevaatamist. Esinemissagedus on määratud interstitsiaalse kopsuhaiguse teatatud kõrvaltoimete sageduse põhjal 150 mg annusega randomiseeritud ravi ajal EPC-uuringutes.

PT pikenemine/INR tõus: turuletulekujärgsetes jälgimisuuringutes on teatatud kumariini tüüpi antikoagulantide koostoimest bikalutamiidiga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest inimesel ei ole teatatud. Puudub spetsiifiline antidoot; üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

Dialüüs ei pruugi aidata, sest bikalutamiid seondub suurel määral valkudega ning seda ei ole tuvastatud uriinis muutumatul kujul.

Näidustatud on üldine toetav ravi, mille hulka kuulub eluliste näitajate sage jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB03

Toimemehhanism

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel puudub muu endokriinne aktiivsus. Ta seondub metsikut tüüpi või normaalse androgeeni retseptoritega ilma geen-ekspressiooni esile kutsumata ning seega androgeenset toimet pärssides. Prostata kasvaja taandareng on selle pärssimise tulemus. Kliiniliselt võib mõnedel patsientidel bikalutamiidiga ravi lõpetamisel tekkida antiandrogeenne ärajätusündroom.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Bikalutamiid 150 mg ravi analüüsi kombinatsioonist piirdunud (T1...T2, N0 või NX, M0) või lokaalselt kaugelearenenud (T3...T4, kõik N, M0; T1...T2, N+, M0) metastaseerumata eesnäärmevähiga 8113 patsiendil läbiviidud kolme platseebokontrollitud, topeltpimedat uuringu tulemuste põhjal, kus bikalutamiidi kasutati ainsa hormoonravina või radikaalse prostatektomia või kiiritusravi (eelkõige välise kiirega kiiritus) adjuvantravina. Keskmiselt 9,7-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne süvenemine bikalutamiidi ja platseebo rühmas vastavalt 36,6% ja 38,17%.

Objektiivse haiguse progressiooni ohu vähenemist täheldati enamikes patsientide gruppides, kuid enim ilmnes see haiguse süvenemise kõrgeima ohuga patsientidel. Seetõttu võivad arstid haiguse progresseerumise madala ohuga patsientide korral, eriti adjuvantravis pärast radikaalset prostatektomiat, pidada optimaalseks ravistrateegiaks hormoonravi alguse edasilükkamist kuni haiguse progresseerumise nähtude ilmnemiseni.

Üldises elulemuses ei täheldatud erinevust mediaanselt 9,7-aastase jälgimisperioodi jooksul 31,4%-lise suremuse korral (riskitiheduste suhe = 1,01; 95% CI 0,94 kuni 1,09). Vaatamata sellele ilmnedid mõningad kalduvused uuritavate alagruppide analüüsides.

Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse andmed aja jooksul lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientidel on Kaplan-Meier'i meetodil hinnates kokku võetud allolevates tabelites:

Tabel 2. Haiguse progressiooniga patsientide osakaal lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide alagrupid aja jooksul vastavalt ravirühmale

Analüüsi rühm	Ravirühm	Sündmused (%) 3. raviaastal	Sündmused (%) 5. raviaastal	Sündmused (%) 7. raviaastal	Sündmused (%) 10. raviaastal
Jälgimine (n=657)	Bikalutamiid 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	Platseebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Kiiritusravi (n=305)	Bikalutamiid 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	Platseebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikaalne prostatektoomia (n=1719)	Bikalutamiid 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	Platseebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabel 3. Üldine elulemus lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide alagrupid vastavalt ravirühmale

Analüüsi rühm	Ravirühm	Sündmused (%) 3. raviaastal	Sündmused (%) 5. raviaastal	Sündmused (%) 7. raviaastal	Sündmused (%) 10. raviaastal
Jälgimine (n=657)	Bikalutamiid 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	Platseebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Kiiritusravi (n=305)	Bikalutamiid 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	Platseebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radikaalne prostatektoomia (n=1719)	Bikalutamiid 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	Platseebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Lokaliseerunud haigusega patsientidel ei ilmnenud ainult bikalutamiidiga ravi saamisel olulist erinevust progressioonivaba elulemuse osas. Puudusid olulised erinevused üldises elulemuses lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientidel, kes said bikalutamiidiga adjuvantravi kiiritusravi järgselt (riskitiheduste suhe 0,98; 95% CI 0,80 kuni 1,20) või pärast radikaalset prostatektoomiat (riskitiheduste suhe 1,03; 95% CI 0,85 kuni 1,25). Nendel patsientidel, keda oleks alternatiivselt jäetud jälgimisele, ilmnis trend elulemuse vähenemisele võrreldes platseeborühma patsientidega (riskitiheduste suhe = 1,15; 95% CI 1,00 kuni 1,32). Kirjeldatud riski/kasu suhte tuginedes ei peeta bikalutamiidi ravi lokaliseerunud haigusega patsientide rühmas soovitavaks.

Eraldi programmis näidati 150 mg bikalutamiidi efektiivsust lokaalselt kaugelearenenud metastaasideta eesnäärmevähiga kohese kastratsiooninäidustusega haigete ravis, mida tõestati kahe uuringu kombineeritud analüüsis. Nendes uuringutes osales 480 eelnevalt ravimata metastaseerumata (M0) eesnäärmevähiga patsienti. Uuringutes oli üldine suremus 56% ja mediaanselt 6,3-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud bikalutamiidi ja kastratsioonravi saanud patsientide rühmas statistiliselt olulist erinevust elulemuse osas (riskitiheduste suhe = 1,05 [CI 0,81 kuni 1,36]). Siiski ei saa nimetatud ravimeetodeid pidada statistiliselt võrdväärseks.

Kokku 805 ravimata metastaseerunud haigusega (M1) patsiendil läbiviidud kahe uuringu kombineeritud analüüs näitas, et üldise 43%-lise suremuse juures osutus elulemuse põhjal otsustades bikalutamiid vähem efektiivseks kui kastratsioon (riskitiheduste suhe = 1,30 [CI 1,04 kuni 1,65]). Mediaanselt kaheaastase elulemuse juures oli surma saabumise ajas numbriline erinevus 42 päeva (6 nädalat).

Bikalutamiid on ratsemaat, mille antiandrogeenne toime tuleneb peaaegu eranditult R-enantiomeerist.

Lapsed

Lastel ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Bikalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Puuduvad igasugused tõendid, et toit avaldaks kliiniliselt olulist mõju ravimi biosaadavusele.

Jaotumine

Bikalutamiid seondub suurel määral valkudega (ratsemaat 96%, (R)-enantiomeer >99%) ning metaboliseerub ulatuslikult (oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni teel): metaboliidid erituvad ligikaudu võrdsetes proportsioonides nii neerude kui sapi kaudu.

Biotransformatsioon

(S)-enantiomeer puhastub organismist kiiresti, võrreldes (R)-enantiomeeriga; viimase eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 1 nädal.

150 mg bikalutamiidi igapäevasel manustamisel kumuleerub (R)-enantiomeer plasmas ligikaudu 10-kordselt, mis tuleneb selle pikast poolväärtusajast.

150 mg bikalutamiidi annuse igapäevasel manustamisel on (R)-enantiomeeri tasakaalukontsentratsioon plasmas ligikaudu 22 mikrogrammi/ml. Tasakaalukontsentratsiooni korral moodustab peamiselt aktiivne (R)-enantiomeer 99% kogu ringlevatest enantiomeeridest.

Eritumine

Kliinilises uuringus leiti, et R-bikalutamiidi keskmine kontsentratsioon 150 mg bikalutamiidi saavate meeste seemnevedelikus oli 4,9 mikrogrammi/ml. Bikalutamiidi kogus, mis suguühete ajal naispartnerile potentsiaalselt üle kantakse, on väike ning võrdub ligikaudu 0,3 mikrogrammi/kg. See kogus on väiksem labori-loomkatsetes kindlakstehtud järglastele soovimatuid toimeid tekitavast kogusest.

Patsientide erigrupid

(R)-enantiomeeri farmakokineetikat ei mõjuta patsiendi vanus, neerukahjustus ega kerge kuni mõõdukas maksakahjustus. On tõestatud, et raske maksakahjustusega isikutel eritub (R)-enantiomeer plasmast aeglasemalt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bikalutamiid on tugevatoimeline antiandrogeen ja erinevate funktsioonidega oksüdaasi indutseerija loomadel. Nende toimetega on seotud sihtorganite muutused, k.a kasvaja tekitamine loomadel. Seemnejuhade atroofia on eeldatav antiandrogeenide klassile iseloomulik toime, mida on täheldatud kõikidel uuritud loomaliikidel. 6 kuud kestnud uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 150 mg raviannusest ligikaudu 0,6 korda suuremas annuses) taandus testikulaarne atroofia 4 kuud pärast annustamise lõpetamist. 12 kuud kestnud uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 150 mg raviannusest ligikaudu 0,9 korda suuremas annuses) ei täheldatud taandumist 24 nädalat pärast annustamise lõpetamist. 12-kuulise korduvannustamise järel koertel (inimestel soovituslikust 150 mg raviannusest ligikaudu 3 korda suuremas annuses) oli testikulaarse atroofia esinemissagedus pärast 6-kuulist taastumisperioodi ravimit saanud ja kontrollrühma koertel samasugune. Fertiilsuse uuringus rottidel (inimestel soovituslikust 150 mg raviannusest ligikaudu 0,6 korda suuremas annuses) suurenes pärast 11-nädalast annustamist koheselt tulemusliku paaritumise aeg isasloomadel, selle taandumist täheldati 7 nädalat pärast annustamise lõpetamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Kroskarmelloosnaatrium
Naatriumlaauriülsulfaat
Laktoosmonohüdraat
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Polüdekstroos
Titaandioksiid
Makrogool 4000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/PVdC/Al blisterpakend pappkarbis.
Pakendis 20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

574008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.12.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2019