

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Casodex® 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg bikalutamidia (INN).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, Ø 10 mm, merkintä 150 mg / Casodex logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Casodex 150 mg on tarkoitettu käytettäväksi joko monoterapiana tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä ja suuri sairauden etenemisen riski (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset miehet, myös iäkkäät

Yksi tabletti kerran päivässä.

Lapset

Casodex on vasta-aiheinen lapsilla (ks. kohta 4.6).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Lääkeaine saattaa kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Casodex on vasta-aiheinen naisilla ja lapsilla (ks. kohta 4.6).

Casodexia ei saa antaa potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys ko. lääkkeelle tai jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle.

Samanaikainen käyttö terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Casodex 150 mg tabletin vaikuttava aine, bikalutamidi, metaboloituu maksassa. Tutkimustulosten

perusteella sen eliminaatio saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja tämä saattaa johtaa bikalutamidin kumuloitumiseen. Siksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Casodexia potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Säännöllistä maksan toimintakokeiden seuraamista tulee harkita mahdollisten maksan toiminnassa tapahtuvien muutosten toteamiseksi. Suurin osa muutoksista ilmenee todennäköisesti kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Casodexin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksavaurioita ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Casodex-hoito tulee keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Casodex-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla havaitaan objektiivinen taudin progressio yhdessä kohonneiden PSA-arvojen kanssa.

Bikalutamidin on todettu estävän sytokromi P450 (CYP3A4):n toimintaa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa annettaessa Casodexia yhdessä pääasiallisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Casodex-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinenlaktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5), lääkäreiden pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Casodex aloitetaan.

Antiandrogeenihoito voi aiheuttaa morfologisia muutoksia siittiöissä. Vaikka bikalutamidin vaikutusta siittiöiden morfologiaan ei ole selvitetty eikä tällaisia muutoksia ole raportoitu Casodex-valmistetta saaneilla potilailla, potilaiden ja/tai heidän kumppaneidensa on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja 130 vuorokautta hoidon päättymisen jälkeen.

Samanaikaisesti Casodex-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kumariiniantikoagulantin vaikutusten tehostumista, joka saattaa pidentää protrombiiniaikaa ja suurentaa INR-arvoa. Joihinkin tapauksiin on liittynyt verenvuotoriski. Protrombiiniajan ja INR-arvon tarkkaa seurantaa suositellaan ja antikoagulanttiannoksen muuttamista on harkittava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että R-bikalutamidi on CYP 3A4 -estäjä. Sillä on myös vähäistä inhibitorista vaikutusta CYP 2C9-, 2C19- ja 2D6 -aktiivisuuteen.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin antipyriiniä markkerina sytokromi P450 (CYP) aktiiviteetin osoittamiseen, ei saatu näyttöä mahdollisista lääkeaineinteraktioista bikalutamidin kanssa, midatsolaamin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi jopa 80 %:a, kun sitä annettiin 28 päivän ajan bikalutamidin kanssa. Lääkeaineille, joiden terapeutinen indeksi on kapea, tällaisella lisäyksellä voi olla merkitystä. Tämän vuoksi terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin annostelu yhdessä Casodexin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) ja varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa Casodexia ja eräitä muita lääkeaineita yhdessä kuten siklosporiinia ja kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen erityisesti, jos havaitaan lääkkeen vaikutuksen voimistumista tai haittavaikutuksia. Siklosporiinia käytettäessä on suositeltavaa seurata

sen pitoisuutta plasmassa sekä potilaan kliinistä tilaa Casodex-hoidon aloituksen tai keskeytyksen yhteydessä.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Casodexia yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat estää lääkeaineiden hapettumista (oksidatiota), esim. simetidiini tai ketokonatsolin kanssa. Teoriassa yhteiskäyttö saattaa johtaa bikalutamidipitoisuuden nousuun plasmassa, joka teoreettisesti voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiiniinsitoutumiskohdista. On ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien suurentuneesta vaikutuksesta, kun niitä annetaan samanaikaisesti Casodex-valmisteen kanssa. Tämän takia on suositeltavaa, että annettaessa Casodex-valmistettä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kumariiniantikoagulantteja, protrombiiniaikaa ja INR-arvoa seurataan tarkasti ja antikoagulanttiannoksen muuttamista harkitaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Casodex-valmisteen samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Casodexia on vasta-aiheinen naisilla eikä sitä saa antaa raskaana oleville naisille.

Imetys

Casodex on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu palautuvaa miehen hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). On odotettavissa, että miehillä hedelmällisyys heikkenee tai ilmenee hedelmättömyyttä tietyllä aikajaksolla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Casodex ei todennäköisesti heikennä kykyä ajaa autolla tai hallita koneita. Kuitenkin, tulee ottaa huomioon, että uneliaisuutta saattaa joskus esiintyä. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Tämän osion tiedot perustuvat kaikkiin kliinisissä tutkimuksissa, markkinatutkimuksissa ja spontaaneissa ilmoituksissa raportoituihin haittavaikutuksiin.

Tässä osiossa haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Tapahtuma (Casodex 150 mg monoterapia)
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus

Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
Sydän	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ¹ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakivut, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltatauti, hypertransaminasemia ²
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ³ (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiustenlähtö, hirsutismi / hiusten tai karvojen uudelleen kasvu, ihon kuivuminen ⁴ , kutina
	Harvinainen	Valoherkkyysreaktiot
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ⁵
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus
	Yleinen	Rintakivut, turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Painonnousu

1. Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty interstitiaalisen keuhkokuumeen tapauksista, jotka raportoitiin 150 mg:n Early Prostate Cancer (EPC) tutkimusten satunnaistetun hoitojakson aikana.
2. Muutokset maksan toiminnassa ovat harvoin vakavia. Ne olivat yleensä ohimeneviä ja palautuivat tai vähenivät hoidon jatkuessa tai kun hoito keskeytettiin (ks. kohta 4.4).
3. Casodexin käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa todettu maksan vajaatoimintaa, mutta syy-yhteyttä Casodexiin ei ole osoitettu varmuudella. Säännöllistä maksan toiminnan seuraamista on aiheellista harkita (ks. kohta 4.4). Ilmennyt haittavaikutuksena markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyys on määritetty niistä maksan vajaatoimintatapauksista, joita havaittiin niillä potilailla, jotka saivat Casodex 150 mg hoitoa, EPC tutkimusten open label-tutkimushaarassa.
4. EPC tutkimuksessa käytetyn koodauskäytännön vuoksi on haittavaikutus ”ihon kuivuminen” koodattu COSTART termin mukaisesti ”ihottumaksi”. Tämän takia ei esiintyvyyttä voida määrittää Casodex 150 mg vahvuudelle, mutta se oletetaan olevan sama kuin Casodex 50 mg.
5. Suurin osa Casodex 150 mg –tabletteja monoterapiana saavista potilaista saa gynekomastiaa ja/tai rintojen arkuutta ja noin 5 %:lla potilaista näiden oireiden on todettu olevan vakavia. Gynekomastia ei välttämättä parane omaehtoisesti hoidon loppuessa etenkin pitkittyneen hoidon jälkeen (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Sydämen vajaatoimintaa on havaittu farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin LHRH-agonistien ja antiandrogenien käyttöä eturauhassyövän hoitoon. Riski näyttää lisääntyneen, kun CASODEX 50 mg:aa käytettiin yhdessä LHRH-agonistien kanssa. Riskin lisääntyminen ei ollut ilmeistä, kun CASODEX 150 mg:aa käytettiin yksinään eturauhassyövän hoitoon.

Pidentynyt protrombiiniaika / suurentunut INR-arvo: Casodex-valmisteen ja kumariiniantikoagulanttien vuorovaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisillä ei ole raportoitu yliannostusta. Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoito on oireenmukaista. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska Casodex on suureksi osaksi proteiineihin sitoutuneena eikä erity muuttumattomana virtsaan. Normaali yleishoito, johon kuuluu usein toistuva keskeisten elintoimintojen tarkkailu, on paikallaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Antiandrogenit, ATC-koodi: L02BB03.

Casodex on ei-steroidaalinen antiandrogeni, eikä sillä ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja inhiboi näin androgenistimulaatiota. Eturauhaskasvainten regressio on seurausta tästä inhibitiosta. Bikalutamidilla on vähäinen affiniteetti SHBG:hen, mutta on epätodennäköistä, että tällä olisi kliinistä merkitystä.

Casodex-hoidon lopettaminen voi joillakin potilailla johtaa 'antiandrogen withdrawal'-vaikutukseen.

Casodex on rasemaatti, jossa pääosin R-enantiomeerilla on antiandrogeninen aktiivisuus.

Casodex 150 mg -valmistetta tutkittiin sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallinen (T1-T2, N0 tai NX, M0) tai paikallisesti levinnyt (T3-T4, N, M0; T1-T2, N+, M0) ei-metastasoitunut eturauhassyöpä kolmen plasebokontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen yhdistetyssä analyysissä. Tutkimuksiin osallistui kaiken kaikkiaan 8 113 potilasta, joille Casodexia annosteltiin ensivaiheen hormonaalisena hoitona tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona (ensisijaisesti ulkoinen sädehoito). Kun seuranta oli kestänyt keskimäärin 9,7 vuotta, sairaus oli objektiivisesti katsottuna lähtenyt etenemään 36,6 %:lla Casodex-ryhmän ja 38,17 %:lla lumeryhmän potilaista.

Objektiivinen sairauden etenemisen riskin aleneminen havaittiin useimmissa potilasryhmissä, mutta se oli selkein potilailla, joilla oli suurin sairauden etenemisen riski. Tämän vuoksi lääkärit saattavat päätyä ratkaisuun, että paras mahdollinen hoitostrategia saattaa potilaalle, jolla on pieni sairauden etenemisen riski - erityisesti eturauhasen poistoleikkauksen jälkeisessä liitännäishoidossa - olla hormonaalisen hoidon lykkääminen siihen asti, kunnes potilaalle ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Yleiseen eloonjäämiseen liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 9,7 vuoden seurannan kohdalla kuolleisuuden ollessa 31,4 % (riskisuhde [HR] = 1,01; 95 % luottamusväli [CI]=0,94-1.09). Tiedetyt suuntaukset olivat kuitenkin ilmeisiä tutkittavissa alaryhmäanalyyseissa.

Perustuen Kaplan-Meier-arvioihin on seuraavissa taulukoissa yhteenveto etenemisvapaasta ja yleisestä eloonjäämisestä suhteessa aikaan potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt sairaus:

Taulukko 1**Niiden potilaiden osuus hoidon määrittelemissä alaryhmissä, joilla ajan myötä edennyt paikallisesti levinnyt sairaus**

Analyysiryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Casodex 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Lumelääke	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Sädehoito (n=305)	Casodex 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Lumelääke	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Casodex 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Lumelääke	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Taulukko 2**Hoidon määrittelemien alaryhmien yleinen eloonjääminen paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä**

Analyysiryhmä	Hoitoryhmä	Tapahtumat (%) 3 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 5 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 7 vuoden jälkeen	Tapahtumat (%) 10 vuoden jälkeen
Aktiivinen seuranta (n=657)	Casodex 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Lumelääke	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Sädehoito (n=305)	Casodex 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Lumelääke	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Eturauhasen poistoleikkaus (n=1719)	Casodex 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Lumelääke	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja jotka käyttivät Casodex-monoterapiaa, ei havaittu merkittävää eroa sairauden etenemisvapaassa eloonjäämisessä. Em. potilailla, joiden sairautta olisi muutoin hallittu aktiivisella seurannalla, havaittiin myös eloonjäämisen vähenemiseen viittaava suuntaus lumeryhmän potilaisiin verrattuna (HR=1,15; 95 % CI = 1,00-1,32). Tämän vuoksi Casodexin hyöty-riski-profiilia ei tällä potilasryhmällä voida pitää suotuisana.

Casodex 150 mg:aa on verrattu kastraatioon kahdessa tutkimuksessa 480 potilaalla (T3-T4, NX-N0-N1, M0). Kuolleisuuden ollessa 56 % Casodex 150 mg-hoidon ja kastration välillä ei saatu tilastollisesti merkittävää eroa mitattaessa eloonjäämistä tai aikaa taudin etenemiseen keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 6,3 vuotta. Kastratiopotilaisiin verrattuna Casodex 150 mg-hoitoa saaneiden potilaiden seksuaalinen halukkuus (p=0,029) ja fyysinen suorituskyky (p=0,046) todettiin suuremmaksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Casodex absorboituu hyvin peroraalisen annostelun jälkeen. Ruualla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta biologiseen hyötösuuteen.

(S)-enantiomeeri poistuu elimistöstä nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka puoliintumisaika

plasmassa on noin 1 viikko.

Pikääikäishoidossa bikalutamidin (R)-enantiomeerin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kymmenkertaisia verrattuna Casodex 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen mitattuna. Annosteltaessa Casodexia 150 mg päivässä saadaan (R)-enantiomeerin *steady state* -plasma-pitoisuudeksi noin 22 mikrog/ml. Tasapainotilanne saavutetaan noin kuukauden Casodex 150 mg-hoidon jälkeen.

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokinetiikkaan. On osoitettu, että potilailla joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, (R)-enantiomeerin eliminaatio plasmasta on hidastunut.

Bikalutamidi on huomattavassa määrin proteiineihin sitoutuneena (rasemaatti 96 %, (R)-enantiomeeri >99 %) ja metaboloituu suurelta osin (oksidaation ja glukuronidaation kautta). Sen metaboliitit poistuvat munuaisten kautta ja sapen mukana suunnilleen yhtä suurella määrällä.

Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että keskimääräinen (R)-bikalutamidin pitoisuus miehen siemennesteessä oli 4,9 mikrog/ml. Naiseen sukupuoliyhdyntässä mahdollisesti kulkeutuvan bikalutamidin määrä on pieni ja vastaa noin 0,3 mikrog/kg. Määrä on pienempi, kuin mitä tarvitaan aiheuttamaan muutoksia koe-eläinten jälkeläisissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeni ja *mixed function* oksidaasientsyymi-induktiori eläimillä. Näihin ominaisuuksiin liittyy eläimillä muutoksia kohde-elimissä, kuten tuumori-induktiota. Entsyyymi-induktiota ei ole todettu ihmisellä.

Kivesten siementiehyiden atrofia on antiandrogeneihin liittyvä ennustettu luokkavaikutus, jota on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla. Kivesatrofia kumoutui 4 kuukauden kuluttua annostelun päättymisestä 6 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia). Palautumista ei havaittu 24 viikon kohdalla annostelun päätyttyä 12 kuukauden mittaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 2-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,9-kertaisia). Koirilla tehdyn 12 kuukauden mittaisen toistuvan annostelun tutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 7-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 3-kertaisia) kivesatrofian ilmaantuvuus oli 6 kuukauden palautumisjakson jälkeen hoitoa saaneilla koirilla yhtä suuri kuin vertailukoirailla. Hedelmällisyystutkimuksessa (annoksilla, jotka olivat ihmisillä 50 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 1,5-kertaisia tai 150 mg:n suositusannoksella saavutettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin nähden suunnilleen 0,6-kertaisia) todettiin, että onnistuneeseen paritteluun kulunut aika oli pidentynyt urosrotilla välittömästi 11 viikon annostelun jälkeen. Vaikutuksen kumoutuminen todettiin, kun eläimet eivät olleet saaneet lääkettä 7 viikkoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 300
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnetta.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 (kalenteripakkaus) ja 30 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Al folio).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca Oy
Itsehallintokuja 4
02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15571

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.10.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.06.2020