

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicavan 150 mg, tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg bikalutamidia.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 181 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella merkintä BCM 150.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bicavan 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).

Bicavan 150 mg on myös tarkoitettu potilaille, joilla on paikallisesti edennyt, ei metastasoitunut eturauhassyöpä, joille kirurginen kastratio tai muut toimet eivät sovi tai eivät ole mahdollisia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet, myös iäkkäät: Annos on 150 mg tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta.

Bicavan 150 mg -hoitoa tulee käyttää jatkuvasti vähintään kahden vuoden ajan tai taudin etenemiseen saakka.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Lääkeaine saattaa kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. 4.4).

Pediatriset potilaat

Bikalutamidi on vasta-aiheinen lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.3)

Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

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

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin samanaikainen annostelu bikalutamidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bikalutamidi metaboloituu laajasti maksassa. Tiedetään, että bikalutamidin eliminoituminen saattaa olla hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja tämä saattaa lisätä bikalutamidin kumuloitumista. Siksi bikalutamidin annostelussa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Bikalutamidin käytössä on harvoissa tapauksissa todettu vakavia maksavaurioita ja maksan vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Bikalutamidihoito täytyy keskeyttää, jos muutokset ovat vakavia.

Mahdollisten maksamuutosten takia suositellaan ajoittaista maksan toiminnan seuraamista. Suurimman osan muutoksista odotetaan tapahtuvan ensimmäisten 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta

Potilailla, joiden sairaus objektiivisesti etenee ja prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus samanaikaisesti nousee, tulee harkita bikalutamidihoidon lopettamista.

Bikalutamidin on osoitettu estävän sytokromi P450 (CYP 3A4):ää ja sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta kun samanaikaisesti annostellaan pääasiassa CYP 3A4:n kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilailla, jotka ovat käyttäneet bikalutamidia 150 mg annoksella on harvinaisissa tapauksissa todettu valoherkkyyttä. Potilaita, jotka käyttävät 150 mg bikalutamidi-valmistetta pitää neuvoa välttämään suoraa, voimakasta auringonvaloa ja UV-säteilyä. Auringonsuojavoiteiden käyttöä pitää harkita. Mikäli valoherkkyys on jatkuvaa ja vakavaa pitää ryhtyä oireenmukaisiin hoitotoimenpiteisiin.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasin puutos tai glukosin/galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule 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 (katso kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Bicavan-hoito aloitetaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että bikalutamidin (R)-enantiomeeri on CYP 3A4:n estäjä ja että sillä on myös vähäistä estovaikutusta CYP 2C9-, 2C19- ja 2D6-aktiivisuuteen.

Vaikka kliiniset tutkimukset, joissa käytettiin antipyriinia sytokromi P450 (CYP)–aktiiviteetin merkkiaineena, eivät antaneet viitteitä mahdollisesta lääkeaineinteraktiosta bikalutamidin kanssa, midatsolaamin keskimääräinen altistus (AUC) lisääntyi korkeintaan 80 %, kun bikalutamidia oli annosteltu samanaikaisesti 28 vuorokauden ajan. Tällaisella lisääntymisellä voi olla merkitystä pienen terapeutin leveyden lääkkeillä. Näin ollen bikalutamidin samanaikainen käyttö terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun bikalutamidia annostellaan samanaikaisesti siklosporiinin ja kalsiumkanavan salpaajien kanssa. Näiden lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla välttämätöntä erityisesti silloin, jos on näyttöä lääkkeen vaikutuksen voimistumisesta tai haittavaikutuksista. Siklosporiinin käytön yhteydessä on suositeltavaa, että potilaan plasmapitoisuuksia ja kliinistä tilaa tarkkaillaan huolellisesti bikalutamidihoidon

aloittamisen tai lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun bikalutamidia annostellaan yhdessä muiden lääkeoksidaatiota mahdollisesti estävien lääkkeiden, kuten esim. simetidiinin ja ketokonatsolin kanssa. Teoriassa tämä voisi nostaa bikalutamidin plasmapitoisuuksia, mikä teoreettisesti voisi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

In vitro-tutkimukset ovat osoittaneet, että bikalutamidi voi syrjäyttää kumariiniantikoagulantin, varfariinin, sen proteiinin sitoutumiskohdassa. Tämän takia on suositeltavaa, että protrombiiniaikaa seurataan tarkasti, jos bikalutamidihoito aloitetaan kumariiniantikoagulantteja jo saavilla potilailla.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Bicavanin 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 (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bikalutamidi on vasta-aiheista naisille eikä sitä saa antaa raskaana oleville naisille.

Imetys

Bikalutamidi on vasta-aiheista imetettävälle naisille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu urosten hedelmällisyyden palautuvaa heikkenemistä (ks. kohta 5.3). Alentuneen hedelmällisyyden tai hedelmättömyyden jakso on odotettavissa myös ihmisellä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Todennäköisesti bikalutamidi ei vaikuta potilaiden ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. On kuitenkin huomattava, että heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa toisinaan esiintyä. Potilaiden on tällaisissa tapauksissa noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu tässä kohdassa seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Tapahtuma
Veri- ja imukudos	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, angioedeema ja urtikaria.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Libidon heikkeneminen, masennus
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
Sydän	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ^e

välikarsina		(kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatotoksisuus, keltaisuus, hypertransaminasemia ^a
	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^d (kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu)
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Alopesia, hirsutismi / hiusten uudelleenkasvu, ihon kuivuminen ^c , kutina
	Harvinainen	Valoherkkyys
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Gynekomastia ja rintojen arkuus ^b
	Yleinen	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus
	Yleinen	Rintakivut, edeema
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu

^a Maksamuutokset ovat harvoin vakavia ja ne olivat usein ohimeneviä, ja joko paranivat kokonaan tai osittain, kun hoitoa jatkettiin tai hoito lopetettiin.

^b Bikalutamidi 150 mg:aa monoterapiana saavista potilaista suurimmalla osalla esiintyy gynekomastiaa ja/tai rintojen kivuliaisuutta. Tutkimuksissa näiden oireiden katsottiin olevan vakavia jopa 5 prosentilla potilaista. Gynekomastia ei ehkä parane spontaanisti kokonaan hoidon lopettamisen jälkeen, varsinkaan pitkäkestoisen hoidon jälkeen.

^c Early Prostate Cancer -tutkimuksen yhteydessä käytetyn nimikkeistön johdosta ”kuiva iho” luokiteltiin COSTART-termin mukaisesti ”ihottumaksi”. Tästä syystä 150 mg bikalutamidiannoksen aiheuttamalle kuivalle iholle ei voida määrittää erillistä yleisyyttä, vaan yleisyydeksi on oletettu sama kuin 50 mg:n annokselle.

^d Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritely 150 mg Early Prostate Cancer -tutkimuksen avoimen bikalutamiditutkimushaaran yhteydessä raportoitujen maksan vajaatoimintatapauksen yleisyyden perusteella.

^e Lisätty haittavaikutukseksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutuksen yleisyys on määritely 150 mg Early Prostate Cancer -tutkimuksen randomisoidun tutkimusjakson yhteydessä raportoitujen interstitiaalisten keuhkosairauksien yleisyyden perusteella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Kokemusta yliannostuksesta ihmisellä ei ole. Spesifistä vasta-ainetta ei ole; hoidon tulee olla oireenmukaista. Dialyysistä ei todennäköisesti ole apua, koska bikalutamidi sitoutuu suureksi osaksi proteiiniin eikä erityy muuttumattomana virtsaan. Yleinen tukihoido on aiheellinen, ja siihen kuuluu tiheä vitaalitoimintojen tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antiandrogenit, ATC koodi: L02BB03

Vaikutusmekanismi

Bikalutamidi on ei-steroidaalinen antiandrogeni, jolla ei ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää näin androgeeniärsyksen syntymistä. Tämä estovaikutus johtaa eturauhaskasvaimen pienenemiseen. Kliinisesti hoidon lopettaminen voi joillakin potilasryhmillä johtaa antiandrogenien vieroitusoireyhtymään.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Objektiivinen sairauden etenemisen riskin aleneminen havaittiin useimmissa potilasryhmissä, mutta se oli selkein potilailla, joilla oli suurin sairauden etenemisen riski. Sen vuoksi lääkärit saattavat päätyä ratkaisuun, että optimaalinen hoitostrategia potilailla, joilla sairauden etenemisen riski on pieni - erityisesti koskien eturauhasen poistoleikkauksen jälkeistä liitännäishoitoa - saattaa olla hormonaalisen hoidon viivyttäminen siksi, kunnes potilaalle ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Yleiseen eloonjäämiseen liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 9,7 vuoden (mediaani) seurannan kohdalla, kuolleisuus oli 31,4 % (riskisuhde [HR] = 1,01; 95 % luottamusväli [CI] 0,94 - 1,09). Tietyt 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 2. Etenemisvapaa elin aika paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä (hoidon alaryhmien mukaan)

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

Taulukko 3. Eloönjäämisaika paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä (hoidon alaryhmien mukaan)

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

Potilailla, joilla sairaus oli paikallinen ja jotka saivat bikalutamidi-monoterapiaa, ei havaittu merkitsevää eroa sairauden etenemisvapaassa elinajassa. Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja, jotka saivat bikalutamidia sädehoidon (HR=0.98; 95% CI 0.80-1.20) tai eturauhasen poistoleikkauksen (HR=1.03; 95% CI 0.85-1.25) liittämishoitona ei havaittu merkitsevää eroa kokonaiseloonjäämisessä. Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja, joita muuten olisi hallittu aktiivisella seurannalla havaittiin myös elinajan vähenemiseen viittaava suuntaus lumeryhmän potilaisiin verrattuna (HR=1.15; 95% CI 1.00-1.32). Tämän vuoksi bikalutamidin hyöty-riski-profiilia ei voida pitää suotuisana potilailla, joilla on paikallinen sairaus.

Bikalutamidin tehoa potilaiden hoidossa, joilla oli paikallisesti edennyt metastasoimaton eturauhassyöpä, jossa primaarinen kastroatio oli indisoitu, on arvioitu erikseen käyttämällä kahden tutkimuksen meta-analyysia. Niissä oli mukana 480 potilasta, jotka eivät vielä olleet saaneet hoitoa metastasoitumattomaan (M0) eturauhassyöpään. Kuolleisuuden ollessa 56 % bikalutamidi-hoidon ja kastroation välille ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa (HR = 1.05 [CI 0.81-1.36]) mitattaessa eloonjäämistä keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 6,3 vuotta.

Tulokset kahdesta yhdistetystä tutkimuksesta, joka käsitti 805 aiemmin hoitamattomia potilasta, joilla oli metastasoitunut (M1) sairaus ja 43 %:n kuolleisuusosoitti, että bikalutamidi 150 mg -hoito ei ole yhtä tehokas kuin kastroatio, kun verrataan eloonjäämisaikaa (HR=1.30 [CI 1.04-1.65]). Numeerinen ero arvioidussa eloonjäämisajassa oli 42 vrk (6 viikkoa), keskimääräisen eloonjäämisajan ollessa 2 vuotta.

Bikalutamidi on rasemaatti, jonka antiandrogeeninen vaikutus johtuu lähes yksinomaan (R)-enantiomeeristä.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen bikalutamidi imeytyy hyvin. Ruualla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Bikalutamidi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (rasemaatti 96 %, (R)-enantiomeeri > 99 %) ja metaboloituu laajasti (oksidation ja glukuronidaation kautta): sen metaboliiteista suurin piirtein yhtä suuri määrä poistuu munuaisten ja sapen kautta.

Biotransformaatio

(S)-enantiomeeri eliminoituu nopeammin kuin (R)-enantiomeeri, jonka eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 1 viikko. Kun bikalutamidia otetaan päivittäin (R)-enantiomeeri kumuloituu pitkän puoliintumisaikansa vuoksi noin 10-kertaisessa määrin plasmassa. Annoksen ollessa 150 mg bikalutamidia vuorokaudessa saadaan (R)-enantiomeerin vakaan tilan plasmapitoisuudeksi noin 22 mikrog/ml. Vakaassa tilassa 99 % verenkierrossa olevista enantiomeereistä on aktiivisempaa (R)-enantiomeeriä.

Eliminaatio

Kliinisessä tutkimuksessa (R)-enantiomeerin keskipitoisuus bikalutamidi 150 mg -hoitoa saavien miesten siemennesteessä oli 4,9 mikrog/ml. Naispuoliseen kumppaniin yhdynnän aikana mahdollisesti siirtyvän bikalutamidin määrä on vähäinen ja vastaa suunnilleen annosta 0,3 mikrog/kg. Tämä määrä on pienempi kuin koe-eläinten poikasilla havaittuihin muutoksiin tarvittava määrä.

Erityisryhmät

Ikä, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta (R)-enantiomeerin farmakokinetiikkaan. Joidenkin tietojen mukaan (R)-enantiomeeri eliminoituu tavallista hitaammin plasmasta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bikalutamidi on voimakas antiandrogeeni ja ”mixed function”-oksidiaasientsyymien indusoija koe-eläimillä. Kohde-elinten muutokset, mukaan lukien kasvainten induktio (Leydigin solut, kilpirauhanen, maksa) liittyy tähän aktiivisuuteen. Ensyymi-induktiota ei ole havaittu ihmisellä eikä millään näistä löydöistä ole katsottu olevan merkitystä eturauhassyöpöpotilaiden hoidossa. Siementiehyiden surkastuminen on antiandrogeeneihin liittyvä odotettavissa oleva luokkavaikutus ja sitä on havaittu kaikilla tutkituilla lajeilla. Rotalla kivesten surkastumisen täydellinen palautuminen tapahtui 24 viikon kuluessa sen jälkeen kun niille oli annettu toistuvia toksisia annoksia 12 kk ajan, vaikka toiminnallinen palautuminen oli ilmeistä hedelmällisyystutkimuksissa 7 viikon jälkeen 11 viikkoa kestäneen annosteluajanjakson päättymisen jälkeen. Ihmisellä on odotettavissa hedelmällisyyden heikkenemisen tai hedelmättömyyden ajanjakso.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni
Povidoni K-29/32
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti.

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi

Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaus, rasia

Pakkaus sisältää 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20945

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.03.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.8.2016