

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**VERODEX 50 mg**, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg bicalutamide

Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, λευκά

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με θεραπεία με κάποιο ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) ανάλογα ή χειρουργικό ευνουχισμό.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

*Ενήλικες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:* Ένα δισκίο των 50 mg μια φορά την ημέρα. Η θεραπεία με VERODEX 50 mg πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με ένα LHRH ανάλογο ή μαζί με χειρουργικό ευνουχισμό.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το VERODEX 50mg αντενδείκνυται στα παιδιά.

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

*Ηπατική ανεπάρκεια:* Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Αυξημένη συσσώρευση του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε λήμμα 4.4).

#### 4.3 Αντενδείξεις

Το VERODEX 50 mg αντενδείκνυται στις γυναίκες και τα παιδιά (βλ. λήμμα 4.6).

Το VERODEX 50 mg δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αυτού του προϊόντος. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση VERODEX 50 mg με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπρίδη (βλ. λήμμα 4.5).

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται υπό την άμεση επίβλεψη ενός ειδικού γιατρού.

Η bicalutamide μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αποβολή της μπορεί να είναι βραδύτερη σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συσσώρευση της

bicalutamide. Επομένως το VERODEX 50 mg πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ηπατικών μεταβολών θα πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Τα περισσότερα περιστατικά αναμένεται να εμφανισθούν στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας με VERODEX 50mg.

Σοβαρές ηπατικές αλλαγές και ηπατική ανεπάρκεια παρατηρήθηκαν σπάνια με το VERODEX 50 mg και έχουν αναφερθεί θανατηφόρες εκβάσεις (βλέπε 4.8). Η θεραπεία με VERODEX 50 mg θα πρέπει να διακοπεί εάν οι αλλαγές είναι σοβαρές.

Έχει παρατηρηθεί κάποια μείωση της ανοχής στη γλυκόζη σε άνδρες που λαμβάνουν LHRH αγωνιστές. Αυτό μπορεί να εκδηλώνεται σαν σακχαρώδης διαβήτης, ή σαν απορρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου σε άνδρες με προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Πρέπει λοιπόν να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος στους ασθενείς που λαμβάνουν VERODEX 50 mg σε συνδυασμό με LHRH αγωνιστές.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται η bicalutamide με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4 (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5), καθώς έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος P450 (CYP 3A4).

Ασθενείς με δυσανεξία στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις από φωτοευαισθησία σε ασθενείς που λαμβάνουν Verodex. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν την άμεση έκθεση στο ηλιακό φως ή σε υπεριώδη ακτινοβολία ενώ λαμβάνουν Verodex και πρέπει να εξετάζεται η χρήση αντηλιακού. Σε περιπτώσεις όπου οι αντιδράσεις από φωτοευαισθησία είναι πιο επίμονες και/ή σοβαρές, πρέπει να ξεκινάει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT.

Σε ασθενείς με ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT (δείτε ενότητα 4.5) οι γιατροί πρέπει να αξιολογούν τη σχέση οφέλους-κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της ενδεχόμενης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου (Torsade de pointes), πριν από την έναρξη του VERODEX 50 mg.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν υπάρχουν στοιχεία κάποιων φαρμακοδυναμικών ή φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ bicalutamide και LHRH αναλόγων.

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι το R-εναντιομερές της bicalutamide είναι αναστολέας του CYP 3A4 με μικρότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα στη δραστηριότητα των CYP 2C9, 2C19 και 2D6.

Μολονότι, στις κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η αντιπυρίνη σαν δείκτης της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν παρατηρήθηκε πιθανή αλληλεπίδραση του VERODEX 50mg με κάποιο φάρμακο, η μέση έκθεση της μιδαζολάμης (AUC) αυξήθηκε μέχρι 80%, μετά από συγχωρήγηση με VERODEX 50 mg για 28 ημέρες. Για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος μια τέτοια αύξηση θα μπορούσε να έχει σημασία. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η συγχωρήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και σιζαπρίδη (βλ. λήμμα 4.3) και απαιτείται προσοχή όταν συγχωρηγείται το VERODEX 50mg με ουσίες όπως κυκλοσπορίνη και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δοσολογίας για τα φάρμακα αυτά, ειδικότερα αν υπάρχει ένδειξη ενίσχυσης του αποτελέσματος ή αύξησης των ανεπιθυμητών ενεργειών. Για την κυκλοσπορίνη συνιστάται, μετά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με VERODEX 50 mg, να ελέγχονται προσεκτικά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η κλινική κατάσταση.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το VERODEX 50 mg μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να αναστείλουν την οξειδωση του φαρμάκου π.χ. σιμετιδίνη και κετοκοναζόλη. Θεωρητικά, αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένες

συγκεντρώσεις της bicalutamide στο πλάσμα, που θα μπορούσαν ίσως να οδηγήσουν σε αύξηση των ανεπιθυμητών ενεργειών.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η bicalutamide μπορεί να εκτοπίσει το κουμαρινικό αντιπηκτικό, βαρφαρίνη, από τις θέσεις σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες. Συνιστάται επομένως, στις περιπτώσεις που χορηγείται VERODEX 50 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κουμαρινικά αντιπηκτικά, να παρακολουθείται στενά ο χρόνος προθρομβίνης.

Επειδή η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του VERODEX 50 mg με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes), όπως αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη), μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κ.λπ., θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά (δείτε ενότητα 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Η bicalutamide αντενδείκνυται στις γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες.

#### Θηλασμός

Η bicalutamide αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα έχει παρατηρηθεί αναστρέψιμη δυσλειτουργία της γονιμότητας των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να αναμένεται μία περίοδος υπογονιμότητας ή στειρότητας στους άντρες.

### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το VERODEX 50 mg θεωρείται απίθανο να επιδράσει αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί υπνηλία. Ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια επίδραση πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε αυτή τη παράγραφο οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  -  $\leq 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  -  $\leq 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία).

#### **Πίνακας 1 : Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών**

Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	VERODEX 50mg (+ LHRH ανάλογο)
		Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι Συχνές	Υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα και κνίδωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μειωμένη libido, Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη
	Συχνές	Υπνηλία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου (έχουν αναφερθεί θανατηφόρες εκβάσεις) <sup>α</sup>
		Καρδιακή ανεπάρκεια <sup>α</sup>
	μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)	Παράταση του διαστήματος QT (δείτε ενότητες 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>ε</sup> (έχουν αναφερθεί θανατηφόρες εκβάσεις).
	Συχνές	Θωρακικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία
	Συχνές	Δυσπεψία, μετεωρισμός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατοτοξικότητα, ίκτερος, Υπερτρανσαμιναισαιμία <sup>β</sup>
	Σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>γ</sup> αναφερθεί θανατηφόρες εκβάσεις)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αλωπεκία, υπερτρίχωση/ εκ νέου ανάπτυξη τριχών, ξηροδερμία, κνησμός,
	Σπάνιες	Εξάνθημα Αντίδραση φωτοευαισθησίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αιματουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ συχνές	Γυναικομαστία και ευαισθησία μαστού <sup>δ</sup>

	Συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αδυναμία, οίδημα
	Συχνές	Θωρακικό άλγος βάρους

α. Παρατηρήθηκε σε φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη LHRH αγωνιστών και αντι-ανδρογόνων που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία καρκίνου του προστάτη. Ο κίνδυνος φαινόταν να αυξάνεται όταν το VERODEX 50 mg χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με LHRH αγωνιστές, ωστόσο δεν εκδηλώθηκε αύξηση του κινδύνου όταν χρησιμοποιήθηκε το VERODEX 150 mg ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου του προστάτη.

β. Οι ηπατικές αλλαγές είναι σπανίως σοβαρές και ήταν συχνά παροδικές και αναστέλλονταν ή βελτιώνονταν με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της.

γ. Καταχωρήθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από ανασκόπηση δεδομένων μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα προσδιορίστηκε από την επίπτωση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή στο σκέλος ανοιχτής επισήμανσης των μελετών EPC για το VERODEX 150 mg.

δ. Μπορεί να μειωθούν με σύγχρονο ευνοχισμό.

ε. Καταχωρήθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από ανασκόπηση δεδομένων μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα προσδιορίστηκε από την επίπτωση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών διάμεσης πνευμονίας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή κατά την περίοδο τυχαιοποιημένης αγωγής στις μελέτες EPC για το VERODEX 150 mg.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213-2040380/337, Φαξ: 210-6549585 [www.eof.gr](http://www.eof.gr))

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Η αιμοδιύλιση μπορεί να μη βοηθήσει, καθώς η bicalutamide συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και δεν ανευρίσκεται αναλλοίωτη στα ούρα. Συνιστάται γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένου συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Αντιανδρογόνο, κωδικός ATC L02B B03

Η bicalutamide είναι ένα μη-στεροειδές αντιανδρογόνο, χωρίς άλλη ενδοκρινή δράση. Συνδέεται με τους φυσιολογικούς (ανεπηρέαστους-wild type) υποδοχείς των ανδρογόνων χωρίς να ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και επομένως αναστέλλει τη διέγερση των ανδρογόνων. Η αναστολή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση του νεοπλασματικού ιστού του καρκίνου του προστάτη. Κλινικά, σε μια υποομάδα ασθενών, η διακοπή της θεραπείας με VERODEX 50 mg μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα

την εμφάνιση του «συνδρόμου στέρησης αντιανδρογόνων».

Η bicalutamide είναι ρακεμική ένωση και η αντι-ανδρογονική της δράση εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο (R)-εναντιομερές.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η απορρόφηση της bicalutamide είναι καλή μετά τη χορήγηση του VERODEX 50 mg από το στόμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία κάποιας κλινικά σημαντικής επίδρασης της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα.

Το (S)-εναντιομερές αποβάλλεται ταχέως σε σχέση με το (R)-εναντιομερές, το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 εβδομάδα.

Σε καθημερινή χορήγηση VERODEX 50 mg, το (R)-εναντιομερές συσσωρεύεται περίπου 10 φορές στο πλάσμα σε σχέση με τα επίπεδα που προκύπτουν μετά από εφάπαξ χορήγηση, ως αποτέλεσμα του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 9μg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρούνται για το (R)-εναντιομερές, κατά τη χορήγηση δόσεων 50 mg VERODEX ημερησίως. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση το υπερισχύον δραστικό (R)- εναντιομερές αποτελεί το 99% του συνόλου των κυκλοφορούντων εναντιομερών.

Η φαρμακοκινητική του (R)-εναντιομερούς δεν επηρεάζεται από την ηλικία, τη νεφρική ανεπάρκεια ή την ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία στα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το (R)-εναντιομερές αποβάλλεται βραδύτερα από το πλάσμα.

Η bicalutamide συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες (το ρακεμικό μίγμα σε ποσοστό 96%, το R- εναντιομερές σε ποσοστό >99 %) και μεταβολίζεται εκτεταμένα (μέσω οξειδωσης και μετατροπής σε γλυκουρονίδια). Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται μέσω των νεφρών και της χολής σε περίπου ίδια ποσοστά.

Σε μία κλινική μελέτη η μέση συγκεντρωση της R-bicalutamide στο σπέρμα των ανδρών που ελάμβαναν VERODEX 150mg ήταν 4.9μg/ml. Η ποσότητα της bicalutamide που ενδεχομένως μεταφέρεται στη γυναίκα σύντροφο κατά τη διάρκεια της συνουσίας είναι χαμηλή και ισοδυναμεί με περίπου 0.3μg/kg. Αυτή η ποσότητα είναι κάτω από αυτήν που απαιτείται για να προκαλέσει μεταβολές στους απογόνους των εργαστηριακών ζώων.

## 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η bicalutamide είναι ένα ισχυρό αντιανδρογόνο και επαγωγέας μικτής δράσης των οξειδασών στα ζώα. Αλλαγές στα όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένης της πρόκλησης όγκων στα ζώα (κύτταρα Leydig, θυροειδής αδένας, ήπαρ), σχετίζονται με αυτές τις ενέργειες. Δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο ενζυμική επαγωγή και κανένα από τα ευρήματα αυτά δε θεωρείται ότι έχει σχέση με τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.

Η ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων είναι μια αναμενόμενη επίδραση της ομάδας των αντιανδρογόνων και έχει παρατηρηθεί σε όλα τα είδη, που έχουν μελετηθεί. Μετά από μία μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους με επαναλαμβανόμενη χορήγηση για διάστημα 12 μηνών η ολική αντιστροφή της ατροφίας των όρχεων επήλθε μετά από 24 εβδομάδες, παρότι η λειτουργική αντιστροφή ήταν εμφανής σε μελέτες αναπαραγωγής 7 εβδομάδες μετά το τέλος μιας περιόδου χορήγησης 11 εβδομάδων. Θα πρέπει να αναμένεται μια περίοδος υπογονιμότητας ή στειρότητας στον άνθρωπο.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lactose monohydrate, povidone, sodium starch glycollate, magnesium stearate.  
Σύνθεση επικάλυψης: hypromellose, titanium dioxide, propylene glycol.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25<sup>0</sup>C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει 2 blister των 14 δισκίων των 50 mg

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Δεν απαιτούνται ειδικές απαιτήσεις.



**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**OPUS-MATERIA Ε.Π.Ε**

Παλαιολόγου 33, 175 64, Π. Φάληρο

Τηλ.: 210 9408420

Fax: 210 9412333

e-mail: [info@opusmateria.gr](mailto:info@opusmateria.gr)

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

4563/27-06-2012

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ  
ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

48641/09-08-2005

41125/10/31-05-2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

26-10-2017