

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CASODEX 150 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bikalutamid 150 mg

#### Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 183 mg

Sodyum nişasta glikolat 22.5 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Yuvarlak, bikonveks, beyaz film kaplı tabletler.  
Tabletlerin bir yüzünde 150, diğer yüzünde ise logo basılıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CASODEX 150 mg progesteron riski yüksek olan lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri olan hastalarda, tek başına veya radikal prostatektomiye veya radyoterapiye adjuvan tedavi olarak kullanılır (Bkz. Bölüm 5.1).

CASODEX 150 mg ayrıca, cerrahi kastrasyonun ya da diğer tıbbi girişimlerin uygun veya kabul edilebilir olmadığı ve uygulanmadığı lokal olarak ilerlemiş, metastaz yapmamış prostat kanserinin tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar da dahil yetişkin erkeklerde günde 1 defa 1 tablet (150 mg) kullanılır.

CASODEX 150 mg, en az 2 yıl boyunca veya hastalık ilerlemeye başlayıncaya kadar sürekli olarak kullanılmalıdır.

##### Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek /Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikme olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

CASODEX çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez. Yetişkinlerde uygulanan doz kullanılır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

CASODEX kadınlar ve çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).

CASODEX, etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösterdiği bilinen hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

CASODEX'in terfenadin, astemizol veya sisaprid ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tedavinin başlatılması doğrudan bir uzman gözetiminde olmalıdır.

CASODEX karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilir. Veriler eliminasyonun, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaşlayabileceği izlenimini vermekte ve bu yavaşlama, CASODEX'in vücutta birikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, CASODEX orta-ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğerdeki olası değişiklikler nedeniyle, belirli aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması düşünülmelidir. Bu değişikliklerin büyük bir bölümünün, CASODEX tedavisinin ilk 6 ayı içerisinde gelişmesi beklenir.

Şiddetli karaciğer değişiklikleri ve karaciğer yetmezliği CASODEX ile nadiren görülmüştür ve ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu değişiklikler şiddetliyse, CASODEX tedavisi durdurulmalıdır.

Hastalığın objektif olarak ilerlediği PSA düzeyleri yüksek hastalarda, CASODEX tedavisi kesilmelidir.

CASODEX'in sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörü olduğu gösterildiğinden, öncelikle CYP 3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlar ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Seyrek vakalarda, CASODEX 150 mg alan hastalarda ışığa duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalardan CASODEX 150 mg tedavisi sırasında doğrudan aşırı güneş ışığı veya UV ışınlarına maruz kalmamaları ve güneş koruyucu kullanmaları istenmelidir. Işığa duyarlılık reaksiyonunun uzun süreli ve/veya şiddetli olduğu vakalarda, uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Androjen deprivasyon terapisi, QT aralığını uzatabilir.

QT uzamasına yönelik risk faktörleri bulunan ve QT aralığını uzatabilen eşzamanlı ilaçlar alan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5) doktorlar, CASODEX tedavisini başlatmadan önce Torsade de pointes potansiyeli dahil olmak üzere yarar risk oranını değerlendirmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

*In vitro* çalışmalar R-bikalutamidin bir CYP 3A4 inhibitörü olduğunu, CYP 2C9, 2C19 ve 2D6 üzerinde ise daha az inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Sitokrom P450 (CYP) aktivitesinin göstergesi olarak antipirin kullanılan klinik çalışmalar, CASODEX'in ilaç etkileşim potansiyeline sahip olduğunu göstermemesine rağmen, 28 gün boyunca CASODEX ile birlikte kullanılan, midazolam ile ortalama EAA değerinde %80'e varan artışlar kaydedilmiştir. Bu artış, terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemli olabilir. Bu nedenle, terfenadin, astemizol ve sisaprid'in CASODEX ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.) ve CASODEX siklosporin ve kalsiyum kanal blokörleri gibi ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. İlacın etkisini arttırdığı veya istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığını gösteren kanıtlar varlığında, bu ilaçlarda dozun azaltılması gerekebilir. Siklosporin kullanan hastalarda CASODEX tedavisine başlandığı ya da CASODEX kullanımı durdurulduğu zaman, siklosporin plazma konsantrasyonlarının ve hastanın klinik durumun yakından izlenmesi önerilir.

Simetidin veya ketokonazol gibi ilaç oksidasyonunu inhibe edebilen ilaçlarla birlikte CASODEX'in kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır. Böyle bir tedavi teorik olarak, bikalutamidin plazma konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlanabilir ve yine teorik olarak, yan etkilerin artmasına yol açabilir.

Bikalutamidin, kumarin sınıfı bir antikoagülan olan varfarini, proteinlere bağlanma yerlerinden ayırabileceği, *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, kumarin sınıfı antikoagülan kullanmakta olan hastalarda CASODEX tedavisine başlanması halinde, protrombin zamanının yakından izlenmesi önerilir.

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabileceğinden, CASODEX'in QT aralığını uzattığı bilinen veya sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol,

dofetilid, ibutilid) antiaritmik ilaçlar, metadon, moksifloksasin ve antipsikotikler gibi Torsade de pointes'i indüklediği bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerle yapılmıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

Gebelik kategorisi: X

**Genel tavsiye:** Uygulanabilir değildir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Uygulanabilir değildir.

#### **Gebelik dönemi**

CASODEX kadınlarda kontrendikedir.

#### **Laktasyon dönemi**

CASODEX kadınlarda kontrendikedir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bilinmemektedir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

CASODEX araç ve makine kullanım becerisini etkilemesi pek olası değildir. Ancak zaman zaman uyku hali yapabileceği unutulmamalıdır. Bu şekilde etkilenen hastalar dikkatli olmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Kansızlık

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anjiyonötik ödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: İştahsızlık

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Cinsel isteğin azalması, depresyon

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, uyku hali

**Kardiyak hastalıklar**

Bilinmeyen: QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Sıcak basması

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: İnterstisiyel akciğer hastalığı<sup>e</sup> (ölüm vakaları bildirilmiştir)

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, hazımsızlık, midede gaz toplanması, bulantı

**Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, hipertransaminazemi<sup>a</sup>

Seyrek: Karaciğer yetmezliği<sup>d</sup> (ölüm vakaları bildirilmiştir)

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Çok yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın: Saç dökülmesi, kılınma / saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu<sup>c</sup>, kaşıntı

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Hematüri

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet<sup>b</sup>

Yaygın: İktidarsızlık

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem

**Araştırmalar**

Yaygın: Kilo artışı

<sup>a</sup> Karaciğer değişiklikleri nadiren şiddetlidir ve sıklıkla geçici olup, devam eden tedavide veya tedavinin kesilmesini takiben düzelir.

<sup>b</sup> Monoterapi olarak CASODEX kullanan hastaların büyük çoğunluğunda jinekomasti ve/veya meme ağrısı görülmüştür. Klinik çalışmalarda %5 hastaya kadar bu semptomların ciddi olduğu

görülmüştür. Jinekomasti, özellikle uzun süre tedavi gören hastalarda, tedavi durdurulduktan sonra kendiliğinden düzelmeyebilir.

<sup>c</sup> EPC çalışmalarında kullanılan kodlama kurallarından dolayı "kuru cilt" advers olayı, COSTART terimi "döküntü" altında kodlanmıştır. Bu nedenle 150 mg CASODEX dozu için ayrı bir sıklık tanımlayıcısı tespit edilemez ancak 50 mg dozu ile aynı sıklık beklenmektedir.

<sup>d</sup> Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı, 150 mg EPC çalışmalarında açık etiketli CASODEX kolunda tedavi gören hastalarda rapor edilen advers karaciğer yetmezliği olaylarının insidansından belirlenmiştir.

<sup>e</sup> Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı, 150 mg EPC çalışmalarının randomize tedavi döneminde bildirilen istenmeyen interstisyel pnömoni olaylarının insidansından belirlenmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili deneyim yoktur. Spesifik bir antidot mevcut olmadığından, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bikalutamid, proteine yüksek oranda bağlandığından ve idrarla değişmeden atılım söz konusu olmadığından diyaliz, doz aşımı tedavisinde yardımcı olamayabilir. Genel destek tedavisi ile hastanın yaşamsal verileri izlenir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiandrojen

ATC kodu: L02BB03

#### **Etki mekanizması**

Bikalutamid, başka bir endokrin aktivitesi olmayan, non-steroidal bir antiandrojendir. Androjen reseptörüne, gen ekspresyonunu aktive etmeksizin bağlanarak androjen uyarısını inhibe eder. Prostat tümörünün küçülmesi, bu inhibisyonun sonucudur. CASODEX tedavisinin durdurulması, bazı hastalarda klinik olarak, antiandrojen çekilme sendromu ile sonuçlanabilir.

#### **Klinik etkililik ve güvenilirlik**

CASODEX 150 mg, lokalize (T1-T2, N0 veya NX, M0) veya lokal olarak ilerlemiş (T3-T4, herhangi bir N, M0; T1-T2, N+, M0) ancak metastaz yapmamış prostat kanseri olan toplam 8113 hastanın katıldığı, plasebo kontrollü, çift-kör 3 çalışmanın birleşik analizinde incelenmiştir. Bu hastalarda CASODEX, erken hormonal tedavi ya da radikal prostatektomiye veya radyoterapiye (öncelikle harici ışın radyasyonu) adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. 9.7 yıllık medyan izleme

süresinde hastalığın, CASODEX ve plasebo kullanan hastalarda sırasıyla %36.6 ve %38.17'sinde objektif olarak ilerlediği görülmüştür.

Hasta gruplarının çoğunda objektif hastalık progresyon riskinde azalma görülmüştür fakat bu bulgu özellikle hastalık progresyon riski yüksek olanlarda daha belirgindir. Bu nedenle, klinisyenler hastalık progresyon riski düşük hastaların optimum medikal tedavi stratejisine karar verirken, bilhassa radikal prostatektomi sonrası adjuvan uygulamada, hastalığın ilerlemekte olduğunun belirtileri görülene dek hormonal terapiyi erteleyebilirler.

9.7 yıllık medyan izleme süresinde, %31.4 mortalite ile (nispi risk=1.01; %95 güven aralığı 0.94-1.09) herhangi bir genel sağkalım farkı görülmemiştir. Bununla birlikte eksplorasyon amacıyla yapılan alt grup analizlerinde bazı eğilimler ortaya çıkmıştır.

Lokal ilerlemiş prostat kanseri hastalarındaki progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım verileri Kaplan Meier tahminlerine dayanarak, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir:

**Tablo 1: Tedavi alt gruplarına göre zaman içinde hastalığı ilerleyen lokal ilerlemiş hastalığa sahip hastaların oranı**

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n=657)	Casodex 150mg	19.7	36.3	52.1	73.2
	Plasebo	39.8	59.7	70.7	79.1
Radyoterapi (n=305)	Casodex 150mg	13.9	33.0	42.1	62.7
	Plasebo	30.7	49.4	58.6	72.2
Radikal prostatektomi (n=1719)	Casodex 150mg	7.5	14.4	19.8	29.9
	Plasebo	11.7	19.4	23.2	30.9

**Tablo 2: Lokal ilerlemiş hastalıkta tedavi alt gruplarına göre toplam sağkalım**

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n=657)	Casodex 150mg	14.2	29.4	42.2	65.0
	Plasebo	17.0	36.4	53.7	67.5
Radyoterapi (n=305)	Casodex 150mg	8.2	20.9	30.0	48.5
	Plasebo	12.6	23.1	38.1	53.3
Radikal prostatektomi (n=1719)	Casodex 150mg	4.6	10.0	14.6	22.4
	Plasebo	4.2	8.7	12.6	20.2

Tek başına CASODEX kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki ilerlemesiz sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. Radyoterapi (HR=0.98; %95 CI 0.80-1.20) veya radikal prostatektomi sonrası (HR=1.03; %95 CI 0.85 -1.25) sonrası adjuvan terapi olarak CASODEX kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki toplam sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. İzleyerek beklenecek olan lokalize hastalığa sahip hastalar plasebo verilenlere kıyasla azalan sağkalım eğilimi de göstermiştir (Nispi risk = 1.15; %95 Güven aralığı 1.00 – 1.32). Bu

eğilim göz önünde tutulduğunda CASODEX kullanılmasının fayda–risk profiline, bu hastalarda olumlu olmadığı düşünülmüştür.

Ayrı bir programda CASODEX 150 mg’ın, lokal olarak ilerlemiş, metastaz yapmamış prostat kanseri olan ve hemen kastrasyon gerektiren hastaların tedavisindeki etkinliği; metastaz yapmamış (M0) prostat kanseri olan ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş, toplam 480 hastanın katıldığı 2 çalışmanın birleştirilmiş analiz sonuçlarıyla gösterilmiştir. Medyan 6.3 yıllık tedavi tamamlandığında hastaların %56’sında mortalite görülmüş, CASODEX ve kastrasyon tedavileri arasında, sağkalım bakımından anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir (Nispi risk 1.05 %95 Güven aralığı 0.81-1.36); bununla birlikte her 2 tedavinin eşdeğer olduğu sonucuna, istatistik olarak varılamamıştır.

Daha önce hiç tedavi görmemiş, metastatik (M1) prostat kanseri olan toplam 805 hastanın katıldığı, %43 mortalite görülen 2 çalışmanın birleştirilmiş analiz sonuçları, CASODEX 150 mg’ın, sağkalım süresi bakımından kastrasyondan daha az etkili olduğunu (Nispi risk 1.30 %95 Güven aralığı 1.04-1.65) ve medyan 2 yıllık izleme süresi içerisinde hastaların ölümüne kadar geçen süreler arasındaki farkın 42 gün (6 hafta) olduğunu göstermiştir.

Bikalutamid, antiandrojenik aktivitesi neredeyse sadece R-enantiomerinde olan bir rasemattır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Bikalutamid, oral kullanım sonrası iyi emilir. Besinlerin biyoyararlanım oranı üzerinde, klinik önem taşıyan etkiye sahip olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

### Dağılım:

Bikalutamid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (Rasematinin %96’sı, (R)-enantiyomerinin %99’undan fazlası) ve kapsamlı şekilde metabolize edilir (okidasyon ve glukuronidasyon) ve metabolitleri, yaklaşık olarak eşit oranlarda böbrekler ve safra ile atılır.

### Biyotransformasyon:

(S)-enantiomeri (R)-enantiomerine kıyasla hızlı bir şekilde atılmakta olup, (R)-enantiomerinin plazma eliminasyonu yarı ömrü yaklaşık 1 haftadır.

Günlük CASODEX 150 mg uygulamasında, (R)-enantiomeri uzun yarı ömrü nedeniyle plazmada yaklaşık 10 kat daha fazla birikmektedir.

Günlük CASODEX 150 mg uygulaması sırasında (R)-enantiomerinin sabit düzey plazma konsantrasyonları yaklaşık 22 mikrogram/ml olarak ölçülmüştür. Sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunda total dolaşan enantiomerlerin %99’u aktif olarak üstün olan (R)-enantiomeridir.

### Eliminasyon:

Klinik çalışmaların birinde, CASODEX 150 mg kullanan erkeklerin menisindeki ortalama R-bikalutamid konsantrasyonu 4.9 mikrogram/ml olarak ölçülmüştür. Cinsel ilişki sırasında kadına



geçebilecek bikalutamid miktarı düşük olup yaklaşık 0.3 mikrogram/kg kadardır. Bu miktar, laboratuvar hayvanlarının yavrularında değişikliklere neden olmak için gereken miktardan daha azdır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın yaşından etkilenmez.

#### Böbrek yetmezliği:

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın böbrek bozukluğundan etkilenmez.

#### Karaciğer yetmezliği:

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hafif-orta şiddetteki karaciğer bozukluğundan etkilenmez. (R)-enantiyomerinin, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda plazmadan daha yavaş uzaklaştırıldığı yönünde kanıtlar vardır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Bikalutamid hayvanlarda güçlü bir antiandrojen ve mikst fonksiyon oksidaz enziminin indükleyicisidir. Hedef-organlardaki değişiklikler ve bu arada tümör indüksiyonu (Leydig hücreleri, tiroid, karaciğer) bu aktivitelerle ilişkilidir. Enzim indüksiyonu, insanlarda gözlenmemiştir ve hayvanlarda elde edilen söz konusu bulguların hiçbiri, prostat kanseri hastalarının tedavisi açısından önemli kabul edilmemektedir. Seminifer tubulüs atrofisi, antiandrojenlerin bir sınıf etkisidir ve incelenen bütün türlerde gözlenmiştir. Sıçanlarda 12 ay devam eden, tekrarlanan toksisite çalışmasından 24 hafta sonra testis atrofisinin tamamen düzeldiği görülmüştür ama üreme çalışmalarında fonksiyonel düzelme, 11 haftalık uygulamanın sona ermesinden 7 hafta sonra elde edilmiştir. İnsanlarda bir süre subfertilite veya fertilite bozukluğu olabileceği kabul edilmelidir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat  
Magnezyum stearat  
Polividon  
Sodyum nişasta glikolat  
Hipromelloz  
Makrogol 300  
Titanyum dioksit (E 171)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

48 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tabletler PVC /Aluminyum folyo blister ambalajdadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

AstraZeneca İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi  
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat 3-4  
Levent – İstanbul  
Tel: 0212 283 15 50  
Faks: 0212 282 45 68

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

116/21

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 09.09.2014 tarihi itibariyle geçerliliğini korumaktadır.

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

*Sağlık Bakanlığı onay tarihi: --/--/----*