

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid „Interpharm“ 150 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 181,32 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, runder Filmtablette mit der Prägung „BCM 150“ auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Bicalutamid „Interpharm“ 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).
- Bicalutamid „Interpharm“ 150 mg ist weiters indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration oder eine andere medizinische Intervention nicht als geeignet oder akzeptabel erachtet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Männliche Erwachsene einschließlich älteren Personen (>65 Jahren):*

1 Filmtablette 1mal täglich.

Bicalutamid „Interpharm“ sollte ohne Unterbrechung eingenommen werden, und zwar für die Dauer von mindestens 2 Jahren bzw. bis zur Progression der Erkrankung.

##### *Kinder und Jugendliche:*

Bicalutamid „Interpharm“ ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion:*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bezüglich schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor.

*Eingeschränkte Leberfunktion:*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Eine erhöhte Kumulation kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist unzerkaut mit Wasser einzunehmen.  
Die Einnahme sollte stets zur gleichen Tageszeit erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Bicalutamid „Interpharm“ ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid „Interpharm“ ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Initiierung der Behandlung hat unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten zu erfolgen.

Bicalutamid wird in der Leber weitgehend metabolisiert. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid „Interpharm“ bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion langsamer sein dürfte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Bicalutamid „Interpharm“ ist daher bei Patienten mit mäßigen bis starken Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht einzusetzen.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid „Interpharm“-Therapie zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen wurden mit Bicalutamid „Interpharm“ nur selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In schweren Fällen von Leberveränderungen sollte die Therapie abgebrochen werden.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Bicalutamide 150 mg einnahmen, über Photosensitivitätsreaktionen berichtet. Die Patienten sollten auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, exzessive direkte Sonnenbestrahlung und UV-Licht zu vermeiden und Sonnenschutzmittel zu verwenden. In Fällen von anhaltender und/oder schwerwiegender Photosensitivreaktion sollte eine entsprechende symptomatische Behandlung begonnen werden

Bei Patienten mit Herzerkrankung empfiehlt sich eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor der Beginn der Behandlung mit Bicalutamid „Interpharm“ das Nutzen-Risiko Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Bei Patienten mit objektiver Progression der Erkrankung, gepaart mit erhöhtem PSA, sollte die Bicalutamid „Interpharm“-Therapie abgebrochen werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt, daher muss bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geübt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Jede Filmtablette enthält 181,32 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro tablet, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In vitro-Studien haben gezeigt, dass (R)-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringerer inhibitorischer Wirkung auf die CYP 2C9, 2C19 und 2D6-Aktivität.

In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP) - Aktivität konnte ein Arzneimittelwechselwirkungspotential nicht nachgewiesen werden.

Die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) war jedoch nach einer 28tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid „Interpharm“ um bis zu 80% erhöht. Für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert, und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid „Interpharm“ mit Verbindungen wie Cyclosporin und Kalziumkanal-Blockern sollte Vorsicht geübt werden.

Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Cyclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid „Interpharm“-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid „Interpharm“ mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen können (wie Cimetidin und Ketoconazol), ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit genau zu überwachen, wenn Bicalutamid „Interpharm“ bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulantien erhalten.

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid „Interpharm“ mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-

Intervall verlängern oder Arzneimitteln, wie Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III -Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) die Torsade de Pointes auslösen können, Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf daher Schwangeren und stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid „Interpharm“ 150 mg die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es ist dennoch zu beachten, dass Schwindel und/oder Schläfrigkeit eintreten können. Betroffene Patienten müssen entsprechend vorsichtig sein.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten in diesem Abschnitt sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	Häufigkeit	Bicalutamid 150 mg (Monotherapie)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem, Urticaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnahme der Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Somnolenz
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenkrankheit <sup>a</sup> Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen <sup>1,2</sup>	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie <sup>b</sup>
	Selten	Leberversagen <sup>c</sup>

		Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut <sup>d</sup> , Juckreiz
	Selten	Photosensitivitätsreaktionen
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust <sup>e</sup>
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Schmerzen im Brustkorb, Ödem
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

<sup>a</sup> Aufgelistet als Nebenwirkung auf Grund der Rückmeldung von Daten nach Vermarktung. Die Häufigkeit wurde durch das Vorkommen von berichteten Nebenwirkungen von interstitieller Pneumonie in einem randomisierten Behandlungszeitraum der 150mg EPC Studie, bestimmt.

<sup>b</sup> Leberfunktionsstörungen sind selten schwer und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich unter fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Behandlung.

<sup>c</sup> Aufgelistet als Nebenwirkung auf Grund der Rückmeldung von Daten nach Vermarktung. Die Häufigkeit wurde durch das Vorkommen von berichteten Nebenwirkungen von Leberversagen bei Patienten, die eine Behandlung in dem open-label Bicalutamid Arm der 150mg EPC Studie erhielten, bestimmt.

<sup>d</sup> Aufgrund der Richtlinien die in der EPC Studie verwendet wurden, wurde die Nebenwirkung „trockene Haut“ unter dem COSTART Begriff „Ausschlag“ zusammengefasst. Es wurde daher keine andere Beschreibung der Häufigkeit für die 150mg Bicalutamid Dosis bestimmt, allerdings wird dieselbe Häufigkeit wie bei der 50mg Dosis angenommen.

<sup>e</sup> Die Mehrheit der Patienten, die Bicalutamid 150mg als Monotherapie erhielten, bemerkten Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen. In Studien waren diese Symptome bei bis zu 5% der Patienten schwerwiegend. Gynäkomastie bildet sich möglicherweise nicht von selbst zurück, wenn die Therapie beendet wird, besonders nach längerer Behandlungsdauer.

Hinweis: Die gleichzeitige Behandlung mit Bicalutamid und einem LHRH Analogum war mit dem Auftreten von Herzversagen und Herzinfarkt assoziiert.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

## 4.9 Überdosierung

Hinsichtlich einer Überdosierung gibt es keine Erfahrungen beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse dürfte nicht sinnvoll sein, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachweisbar ist. Eine allgemeine unterstützende Behandlung, zu der eine häufige Überwachung der vitalen Funktionen gehört, ist angezeigt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene, ATC-Code: L02 B B03

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es wird an den Wildtyp- oder normalen Androgenrezeptor gebunden, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt somit den Androgenstimulus.

Die Regression von Prostata Tumoren basiert auf dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid „Interpharm“ in einer Untergruppe von Patienten zum „Antiandrogen-Entzugs-Syndrom“ führen.

Bicalutamid 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokalisiertem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0), nicht-metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen Bicalutamid als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde.

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4% und 30,7% aller mit Bicalutamid bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringerem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist. Bei einer Mortalität von 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91–1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet.

Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1 Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Ereignisse (%) bei Bicalutamid-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95% CI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 bis 0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 bis 0,78)
Radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 bis 0,91)

Tabelle 2 Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Todesfälle (%) bei Bicalutamid-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95% CI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 bis 1,01)
Strahlentherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 bis 0,95)
Radikale Prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 bis 1,39)

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR= 1,16; 95% CI 0,99 bis 1,37). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet. Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung zeigten bei Bicalutamid-Behandlung einen Trend zu verbesserter Überlebensrate verglichen mit Placebo-Behandlung (HR=0,81; 95% CI 0,63 – 1,04).

In der Adjuvans-Patientengruppe sind die Daten hinsichtlich Überlebensdauer unausgereift. Es gab keinen offensichtlichen Unterschied nach einer Nachbehandlungsdauer von 5,4 Jahren. In einem getrennten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasierendem Prostatakrebs, bei denen eine unmittelbare Kastration angezeigt ist, in einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 480 zuvor unbehandelten Patienten mit nicht metastasierendem (M0) Prostatakrebs bewiesen. Bei einer Mortalität von 56% und einer mittleren Nachbehandlungsdauer von 6,3 Jahren war hinsichtlich der Überlebensrate kein signifikanter Unterschied zwischen Bicalutamid-Behandlung und Kastration (Ausfallsrate=1,05 [CI 0,81 – 1,36]); jedoch war der statistische Rückschluss auf die Äquivalenz der beiden Behandlungen nicht möglich.

In einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 805 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierender (M1) Erkrankung zeigte Bicalutamid, bei einer Mortalität von 43%, eine im Vergleich zur Kastration geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Überlebensdauer (Ausfallsrate=1,30 [CI 1,04 – 1,65]), mit einer zahlenmäßigen Differenz in der berechneten Lebenserwartung von 42 Tagen (6 Wochen) bei einer mittleren Überlebensdauer von 2 Jahren.

Bicalutamid ist ein Racemat, wobei die antiandrogene Wirksamkeit beinahe ausschließlich auf das (R)-Enantiomer zurückzuführen ist.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert.

Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasma-Eliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche aufweist.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid „Interpharm“ kommt es zu einer etwa zehnfachen Kumulation des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

Steady State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 22 Mikrogramm/ml werden bei der täglichen Verabreichung von Bicalutamid „Interpharm“ 150 mg beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Wirkstoffmenge aus.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es gibt Anzeichen dafür, dass bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma ausgeschieden wird.

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96%, das (R)-Enantiomer zu >99%) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung); seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und führt im Tierversuch zu einer Induktion von mischfunktionellen Oxidasen.

Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren hängen mit diesen Wirkungen zusammen. Beim Menschen wurde eine Enzyminduktion nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant betrachtet.

Atrophie der Samenkanälchen ist bei Antiandrogenern ein vorhersehbarer Klasseneffekt und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Eine vollständige Aufhebung der Hodenatrophie erfolgte 24 Wochen nach einer zwölfmonatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten, obwohl in Reproduktionsstudien die funktionelle Aufhebung 7 Wochen nach Ablauf eines elfwöchigen Dosierungszeitraums erwiesen war. Eine gewisse Zeit der Subfertilität oder Infertilität sollte beim Menschen angenommen werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### **Tablettenkern:**

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon, Crospovidon, Natriumdodecylsulfat.

#### **Filmschicht:**

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol (PEG 4000), Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC/Aluminium Blisterpackung mit 30 Filmtabletten

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Synthon BV, NL-6545 CM Nijmegen

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-27174

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.09.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.11.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

November 2020

### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:**

Rezept- und apothekenpflichtig.

Wiederholte Abgabe verboten.