

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Androcur 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 50 mg tsüproteroonatsetaati.
INN. Cyproteronum

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks Androcur'i tablett sisaldab 105,5 mg laktoosi (vt lõik 4.4).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valged või helekollased tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on korrapärase kuusnurga sisse pressitud tähed „BV“. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Näidustused meeste puhul

Eesnäärme kartsinoomi antiandrogeenne ravi, kui kasvaja ei ole kirurgiliselt opereeritav.
Sugutungi pärssimine seksuaalsete hälvete korral.

- Näidustused naiste puhul

Raskekujulised androgenisatsiooni sümptomid fertiilses eas naistel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne

Annustamine

Tabletid tuleb sisse võtta pärast sööki vähese vedelikuga.

- Annustamine meestel

Maksimaalne ööpäevane annus on 300 mg.

Antiandrogeenne ravi opereerimatu eesnäärme pahaloolumulise kasvaja korral

2 tabletti Androcur'i 2...3 korda päevas (=200...300 mg).

Ravi ei tohiks katkestada ega annust vähendada ka pärast paranemist või remissiooni.

- *Kombineeritud ravi puhul GnRH agonistidega ilmneva esmase meessuguhormoonide nivoo tõusu alandamiseks*

Ravi alustatakse 2 tabletti Androcur'iga 2 korda päevas (=200 mg) 5...7 päeva jooksul, seejärel 2 tabletti Androcur'i 2 korda päevas (=200 mg) 3...4 nädala jooksul koos GnRH agonistidega müügilooma hoidja poolt soovitatud annuses (vt GnRH agonistide ravimiomaduste kokkuvõtet).

- *Kuumahoogude raviks patsientidel, kes saavad kombineeritud ravi GnRH analoogidega või kellel on läbi viidud orhidektoomia*

1...3 tabletti päevas (50...150 mg), suurendades vajadusel annust kuni 2 tabletini 3 korda päevas (300 mg).

Sugutungi pärssimine seksuaalsete hälvete korral

Üldiselt alustatakse ravi 1 Androcur 50 mg tabletiga 2 korda päevas. Võib juhtuda, et lühikeseks ajaks tuleb annust tõsta 2-le tabletile kaks või koguni kolm korda päevas. Kui soovitud tulemus on saavutatud, tuleb ravitoimet säilitada väikseima võimaliku annusega. Sageli piisab ½ tabletist 2 korda päevas. Säilitusannuse saavutamiseks või ravi lõpetamiseks ei ole soovitatav annust vähendada järsult vaid seda peab tegema järk- järgult. Sellest lähtudes tuleks päevast annust vähendada 1 või veelgi parem ½ tableti kaupa, paarinädalaste intervallide järel.

Ravitoime stabiliseerimiseks tuleks Androcur'i tarvitada pikemaajaliselt ja võimalusel koos psühhoterapiiliste meetmete rakendamisega.

- Annustamine naistel

Viljastumisvõimelises eas naised

Rasedad naised ei tohi Androcur'i võtta. Seetõttu tuleb rasedus enne ravi algust välistada.

Viljastumisvõimelises eas naiste puhul tuleb ravi alustada tsükli esimesel päeval (= menstruatsiooni esimese päevaga). Koheselt võivad ravi alustada amenorröaga naised. Sellisel juhul loetakse ravi esimest päeva menstruatsioonitsükli esimeseks päevaks ning järgnevad ravisoovitused järgivad seda tsüklit.

Tsükli esimesel kümnel päeval (=10 päeva) tuleb võtta 2 tabletti Androcur'i. Lisaks saavad need naised progestageen-östrogeen preparaati, nt esimesest kuni kahekümne esimese tsükli päevani 1 tablett Diane't üks kord päevas, et tagada rasestumisvastast kaitset ning stabiliseerida menstruatsioonitsüklit.

Naised, kes saavad tsüklilist kombineeritud ravi, peaksid võtma tablette teatud kindlal kellaajal.

Pärast 21-päevast tablettide võtmist tuleb teha 7-päevane tabletivaba paus, mille jooksul esineb vereeritus. 4 nädalat pärast ravi alustamist, st täpselt samal nädalapäeval, alustatakse järgmist kombineeritud ravitsüklit olenemata sellest, kas veritsus on lõppenud või mitte.

Kliinilise paranemise korral võib Androcur'i päevast annust esimese kümne Diane kombineeritud ravi päeva jooksul vähendada 1 või ½ tabletini. Võimalik, et piisab ka ainult Diane'st.

Vahelejäänud veritsus

Kui tabletivabal perioodil vereeritust ei esine, tuleb ravi katkestada ning enne ravikuuri jätkamist välistada raseduse võimalus.

Vahelejäänud tabletid

Naised, kes saavad tsüklilist kombineeritud ravi, peaksid võtma tablette teatud kindlal kellaajal. Kui tavapärasest Diane tableti võtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, võib antud tsüklis rasestumisvastane kaitse väheneda. Tähelepanu tuleb pöörata Diane pakendilehel sisalduvatele erimärkustele (eriti rasestumisvastase usaldusväärsuse ja unustatud tablettide kohta käiv informatsioon). Kui pärast antud tsüklit veritsust ei esine, tuleb enne ravikuuri jätkamist välistada raseduse võimalus.

Vahelejäänud Androcur'i tabletid võivad vähendada terapeutilist efektiivsust ja viia vaheveritsuste esinemiseni. Unustatud Androcur'i tablett jäetakse pakendisse (vahelejäänud tableti korvamiseks ei tohi võtta kahekordset annust) ning edasi võetakse tablette tavapärasel ajal koos Diane'ga.

Hüsterektoomiaga patsiendid

Hüsterektoomiaga patsientidel võib kasutada ka ainult Androcur'i. Sõltuvalt vaevuste raskusastmest peaks keskmine annus olema esimesel 21-l päeval 1 kuni pool tabletti Androcur'i päevas, millele järgneb 7-päevane tabletivaba periood.

Lisainformatsioon patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Androcur'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Androcur'i ei tohi kasutada enne puberteedia lõppu, kuna ei saa välistada selle ebasoodsat mõju inimese kasvule ja mittestabiliseerunud endokriinfunktsioonile.

Eakad patsiendid

Puuduvad andmed annuse kohaldamise vajalikkuse kohta eakatel patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid

Androcur on vastunäidustatud maksahaigusega patsientidele (st seni, kuni maksafunktsiooni näitajad pole normaliseerunud).

Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed annuse kohaldamise vajalikkuse kohta neerukahjustusega patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Androcur on vastunäidustatud patsientidele, kellel on käesolevalt või anamneesis meningeoom.

Vastunäidustused meestel

Sugutungi pärssimine seksuaalsete hälvete korral

- maksahaigused;
- Dubini-Johnsoni sündroom, Rotori sündroom;
- maksakasvajad käesolevalt või anamneesis;
- kurnavad haigused;
- raske krooniline depressioon;
- trombemboolia käesolevalt või anamneesis;
- tõsine vaskulaarsete muutustega diabeet;
- sirprakuline aneemia;
- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Antiandrogeenne ravi opereerimatu eesnäärme pahaloolumulise kasvaja korral

- maksahaigused;
- Dubini-Johnsoni sündroom, Rotori sündroom;
- maksakasvajad käesolevalt või anamneesis, kui need ei ole põhjustatud eesnäärmevähi metastaaside poolt;
- kurnavad haigused (välja arvatud eesnäärme pahaloomuline opereerimatu kasvaja);
- raske krooniline depressioon;
- trombemboolia esinemine;
- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Vastunäidustused naistel

- rasedus;
- rinnaga toitmine;
- maksahaigused;
- Dubini-Johnsoni sündroom, Rotori sündroom;
- ikterus ja püsiv nahasügelus eelneva raseduse ajal;
- eelnevalt esinenud rasedusaegne herpes;
- maksakasvajad käesolevalt või anamneesis;
- kurnavad haigused;
- raske krooniline depressioon;
- trombemboolia käesolevalt või anamneesis;
- tõsine vaskulaarsete muutustega diabeet;
- sirprakuline aneemia;
- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Tõsiste androgenisatsiooni nähtude tsüklilise kombineeritud ravi puhul tuleb tähelepanu pöörata ka Diane (ravim, mida kasutatakse Androcur'ile lisaks) ravimi omaduste kokkuvõttes/pakendi infolehes toodud vastunäidustustele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maks

Patsientidel, keda on ravitud Androcur'iga, on täheldatud otsest toksilist toimet maksale, kaasa arvatud ikterust, hepatiiti ja maksapuudulikkust. Annustatuna üle 100 mg on teatatud ka surmaga lõppenud juhtudest. Enamik neist surmajuhtudest esines pahaloomulise eesnäärmevähi diagnoosiga meespatsientidel. Toksilisus on sõltuv annusest ning ilmneb tavaliselt mitu kuud peale ravi algust. Maksa funktsioone tuleb kontrollida enne ravi alustamist, regulaarselt ravi ajal ning juhul, kui ilmnevad hepatotoksilisuse sümptomid. Kui hepatotoksilisus leiab kinnitust, tuleb Androcur'i manustamine lõpetada, välja arvatud juhul kui meespatsientidel leidub hepatotoksilisusele mõni muu seletus, näiteks metastaatiline haigus. Sel juhul tuleks Androcur'i manustamist jätkata vaid tingimusel, et saavutatav kasu kaalub üles võetava riski.

Androcur'i kasutamise järgselt on täheldatud healoomuliste ning pahaloomuliste maksakasvajate teket, mis võivad viia eluohtlike intraabdominaalsete verejooksudeni. Juhul kui ilmnevad tõsised ülakõhuvalud, maksa suurenemine või kõhusisese verejooksu tunnused, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada maksakasvajaga.

Trombemboolia

Androcur'i kasutavatel patsientidel on esinenud trombembooliat, kuigi põhjuslik seos Androcur'i kasutamise ja trombemboolia vahel ei ole kindlaks tehtud. Suurem risk trombemboolia tekkeks on patsientidel, kellel on varem esinenud arteriaalset või venoosset tromboosi/trombemboolilisi seisundeid (nt süvaveenide tromboos, kopsuemboolia, müokardiinfarkt), tserebrovaskulaarseid häireid või pahaloomulisi seisundeid.

Diabeet

Diabeedi puhul tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuna Androcur'i ravi ajal võib suukaudsete diabeediravimite või insuliini vajadus muutuda (vt lõik 4.3).

Hingeldus

Androcur'i suurte annuste kasutamisel võib esineda õhupuuduse tunnet. Diferentsiaaldiagnostikas tuleb sel juhul arvestada progesterooni ja sünteetiliste progestageenide stimuleeriva toimega hingamisele, millega kaasneb hüpokapnia ja kompensatoorne respiratoorne alkaloos, mis ei vaja ravi.

Adrenokortikaalne funktsioon

Ravi ajal tuleb regulaarselt kontrollida patsiendi adrenokortikaalset funktsiooni, kuna prekliinilised andmed viitavad selle võimalikule supressioonile, mis on tingitud Androcur'i suurte annuste juures esinevast kortikoidi-laadsest toimest (vt lõik 5.3).

Teised seisundid

Üks Androcur'i tablett sisaldab 105,5 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, Lapp-laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Pikaajalisel (mitu aastat) tsüproteroonatsetaadi kasutamisel annuses 25 mg/ööpäevas ja rohkem on teatatud (mitmekordelise) meningeoomi juhtudest. Kui patsiendil diagnoositakse meningeoom, tuleb ravi Androcur'iga lõpetada (vt lõik 4.3).

- Lisahoiatused meeste puhul

Trombemboolia

Opereerimatu eesnäärme pahaloomulise kasvajaga patsientidel, kellel on varem esinenud trombemboolseid seisundeid või kellel käesolevalt esineb sirprakuline aneemia või tõsine vaskulaarsete muutustega diabeet, tuleb enne Androcur-ravi alustamist iga patsiendi puhul individuaalselt hoolikalt kaaluda ravist tuleneva kasu ja riski suhet.

Aneemia

Teatatud on aneemia esinemisest Androcur'i ravi ajal. Seetõttu peab ravi ajal regulaarselt kontrollima patsiendi verepilti.

Teised seisundid

Androcur'i kasutamisel sugutungi pärssimiseks seksuaalsete hälvete korral võib sugutungi pärssiv toime alkoholi mõjul väheneda.

- Lisahoiatused naiste puhul

Enne ravi alustamist tuleb naistel teostada põhjalikud meditsiinilised ja günekoloogilised uuringud (kaasa arvatud rindade uuring ja emakakaela tsütoloogiline uuring) ning välistada rasedus.

Kombineeritud ravi

Juhul kui nende 3 nädala jooksul, mil kombineeritud ravi kasutamisel tablette võetakse, esineb patsiendil määriat vereeritust, ei tohiks tablettide võtmist peatada. Kui siiski ebaregulaarsete ajavahemike järel esineb pidevat või korduvat veritsemist, tuleb orgaanilise haiguse võimaluse välistamiseks viia läbi günekoloogilised uuringud.

Diane toetava kasutamise korral tuleb tähelepanu pöörata ka seda preparaati puudutavale informatsioonile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vaatamata sellele, et antud ravimiga ei ole koostoime uuringuid läbi viidud, põhjusel, et see metaboliseeritakse CYP3A4 poolt, arvatakse, et ketokonasool, itrakonasool, klotrimasool, ritonaviir ning teised tugevad CYP3A4 inhibiitorid pärssivad tsüproteroonatsetaadi metabolismi. Teisalt võivad

CYP3A4 indutseerijad nagu rifampitsiin, fenütoiin ning ravimid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*), vähendada tsüproteroonatsetaadi taset.

In vitro inhibitsiooniuringutele põhinedes võib tsüproteroonatsetaadi suurte terapeutiliste annuste (100 mg 3 korda päevas) manustamisel toimuda tsütokroom P450 ensüümide CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 ja 2D6 pärssimine.

Statiiniga seostatud müopaatia ja rabdomüolüüsi risk võib tõusta, kui neid HMGCoA inhibiitoreid (statiine), mis peamiselt metaboliseeritakse CYP 3A4 poolt, manustatakse koos tsüproteroonatsetaadi suurte terapeutiliste annustega, kuna neil ainetel on ühine metaboolne rada.

4.6 Rasedus ja imetamine

Androcur'i manustamine raseduse ja imetamise ajal on vastunäidustatud.

6 naisega läbi viidud uuringus, mille käigus neile manustati ühekordne suukaudne 50 mg CPA annus, eritus rinnapiimaga 0,2% annusest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kelle töö nõuab suuremat kontsentreerumist (näiteks autojuhid, seadmete juhtimine) peavad silmas pidama, et Androcur võib põhjustada väsimust ja teotahte alanemist ning halvendada kontsentratsioonivõimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed Androcur'i saavatel patsientidel on maksatoksilisus, hea- ja pahaloomulised maksakasvajad, mis võivad viia intraabdominaalsete verejooksudeni ning trombembooliad.

Pikaajalisel (mitu aastat) tsüproteroonatsetaadi kasutamisel annuses 25 mg/ööpäevas ja rohkem on teatatud (mitmekordelise) meningeoomi juhtudest.

Kindla kõrvaltoime kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit (versioon 8.0). Sünonüüme ja seonduvaid seisundeid ei ole tabelitesse kantud, kuid ka neid tuleks arvesse võtta.

Kõrvaltoimed meestel

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed Androcur'i kasutavatel patsientidel on libiido vähenemine, erektsiooni häired ja spermatogeneesi pöörduv pärssimine.

Alltoodud tabelis on loetletud Androcur'iga esinevad kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Kõrvaltoimed, mis esinesid ainult turuletuleku järgselt ning mille esinemissagedust ei saa hinnata, on loetletud tulbas „Teadmata“.

Tabel 1. Androcur'iga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed

MedDRA- organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Hea-, paha- loomulised ja täpsustamata kasvajad					Hea- ja pahaloomu- lised maksa- kasvajad *)	

MedDRA- organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired						Aneemia ^{*)}
Immuun- süsteemi häired				Ülitundlikkus- reaktsioon		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus või kehakaalu langus				
Psühhiaatri- lised häired	Libiido vähenemine, ereksiooni häired	Depressiivne meeleolu, rahutus (mööduv)				
Vaskulaarsed häired						Tromb- embooliad (***)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingeldus ^{*)}				
Seedetrakti häired						Kõhusisesed verejooksud ^{*)}
Maksa ja sapiteede häired		Maksa- toksilisus sh ikterus, hepatiit, maksapuudu- likkus ^{*)}				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Nahalööve			
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused						Osteoporoos
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Pöörduv spermato- geneesi pärssimine	Güneko- mastia				
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid		Väsimus, kuumahood, higistamine				

^{*)} Lisainformatsiooni vt lõigust 4.4.

^{**)} Põhjuslikku seost Androcur'i kasutamisega ei ole kindlaks tehtud.

Androcur-ravi vähendab sugutungi ja potentsi ning pärsib sugunäärmete funktsiooni. Need muutused on pöörduvad ning kaovad pärast ravi lõpetamist.

Mitmenädalase ravi jooksul pidurdab Androcur antiandrogeense ja antigonadotroopse toime tulemusel spermatogeneesi. Spermatogenees taastub järk-järgult paari kuu jooksul pärast ravi katkestamist.

Androcur võib põhjustada günekomastiat (millega mõnikord kaasneb rinnanibude tundlikkus), mis tavaliselt pärast preparaadi manustamise lõpetamist taandub.

Nii nagu ka teiste antiandrogeensete ravimeetmete puhul võib pikaajaline androgeeni produktsiooni vähendamine Androcur'i toime põhjustada osteoporoosi.

Kõrvaltoimed naistel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Androcur'i kasutanud patsientidel on määriv veritsus, kehakaalu tõus ja depressiivne meeleolu.

Alltoodud tabelis on loetletud Androcur'i kasutamisel teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa hinnata, kuna need põhinevad turuletuleku järgsetel andmetel ning Androcur'i kasutamise kumulatiivsel kogemusel.

Tabel 2. Turuletuleku järgselt ja Androcur'i kasutamise kumulatiivse kogemusel teatatud kõrvaltoimed

MedDRA-organsüsteemi klass	Teadmata
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Hea- ja pahaloomulised maksakasvaja ^{*)}
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus
Psühhiaatrilised häired	Depressiivne meeleolu, rahutus (mööduv), libiido vähenemine, libiido suurenemine
Vaskulaarsed häired	Trombembooliad ^{*)**)}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus ^{*)}
Seedetrakti häired	Kõhusisesed verejooksud ^{*)}
Maksa ja sapiteede häired	Maksatoksilisus, ikterus, hepatiit, maksapuudulikkus ^{*)}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ovulatsiooni pärssimine, rindade tundlikkus, määriv veritsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus

^{*)} Lisainformatsiooni vt lõigust 4.4.

^{**)} Põhjuslikku seost Androcur'i kasutamisega ei ole kindlaks tehtud.

Kombineeritud ravi ajal on naistel munaraku vabanemine pärsitud, mistõttu nad ei rasestu.

Kui ravimit kasutatakse kombinatsioonis Diane'ga, tuleb tähelepanu pöörata ka Diane ravimiinfos loetletud kõrvaltoimetele.

4.9 Üleannustamine

Ühekordse manustamise järel läbi viidud ägeda mürgistuse uuringud on näidanud, et tsüproteroonatsetaati, mis on Androcur'i toimeaine, võib pidada praktiliselt mittemürgiseks. Ägedat mürgistust ei ole oodata ka juhul, kui ühekordselt võetakse sisse mitmekordne raviks vajalik Androcur'i annus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Androcur on antiandrogeenne hormoonpreparaat.

Farmakoterapeutiline rühm: antiandrogeenid; ATC kood: G03HA01

Naistel mõjutab androgeenide konkureeriv asendamine sihtorganites soodsalt selliseid androgeensõltuvaid seisundeid nagu patoloogiline karvakasv hirsutismi puhul, androgeenne alopeetsia ning suurenenud rasunäärmete aktiivsus akne ja seborröa puhul. Tsüproteroonatsetaadi antigonadotroopne toime vähendab androgeenide kontsentratsiooni, millel on omakorda terapeutiline mõju.

Need muutused on ravi lõpetamise järel pöörduvad.

Kombineeritud ravi ajal Diane'ga pärsitakse munasarjade funktsioon.

Meestel pärsib Androcur seksuaalset võimekust ja potentsi ning sugunäärmete tegevust. Need nähud kaovad peale ravi lõppemist. Tsüproteroonatsetaat pidurdab konkureerivalt androgeenide mõju androgeensõltuvatele organitele, st kaitseb eesnääret sugunäärmetest ja/või neerupealisest pärinevate androgeenide mõju eest.

Tsüproteroonatsetaadil on keskne inhibeeriv toime. Antigonadotroopse toime tulemusena väheneb munandites testosterooni süntees ning sellest tulenevalt langeb ka testosterooni kontsentratsioon seerumis.

Tsüproteroonatsetaadil on antigonadotroopne toime ka siis, kui ühendit kombineeritakse GnRH agonistidega. Viimaste poolt põhjustatud testosterooni taseme algne tõus väheneb tsüproteroonatsetaadi mõjul.

Ravi korral kõrgemate tsüproteroonatsetaadi annustega on täheldatud kerget prolaktiini taseme tõusu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub tsüproteroonatsetaat täielikult.

Tsüproteroonatsetaadi absoluutne biosaadavus on peaaegu täielik (88% annusest).

Jaotumine

50 mg tsüproteroonatsetaadi manustamine tagab umbes 3 tunni jooksul maksimaalse seerumitaseme ~140 ng/ml. Peale seda väheneb ravimi tase vereseerumis tavaliselt 24 kuni 120 tunni jooksul lõpliku poolväärtusajaga $43,9 \pm 12,8$ h. Tsüproteroonatsetaadi kogukliirens oli $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg.

Tsüproteroonatsetaat seotakse peaaegu eranditult plasma albumiiniga. Ligikaudu 3,5...4% ravimist esineb sidumata kujul. Kuna proteiinisisidumine on mittespetsiifiline, ei mõjuta muutused SHBG (suguhormooni siduv globuliin) tasemes tsüproteroonatsetaadi farmakokineetikat.

Lähtudes tsüproteroonatsetaadi lõpliku eritumisfaasi pikast poolväärtusajast ja igapäevasest manustamisest võib prognoosida umbes kolmekordset akumulereerumist seerumis korduva igapäevase manustamise käigus.

Biotransformatsioon

Tsüproteroonatsetaadi metaboliseerumine toimub mitmel moel, kaasa arvatud hüdroksülatsoon ja konjugatsioon. Peamiseks metaboliidiks inimese vereplasmas on 15 β -hüdroksü derivaat.

Tsüproteroonatsetaadi 1. faasi metabolismi katalüüsib peamiselt tsütokroom P450 ensüüm CYP3A4.

Eritumine

Osa annusest väljutub muutumatul kujul sapiga. Suurem osa manustatud annusest väljutub metaboliitidena uriini ja sapiga suhtes 3:7. Renaalne ja biliaarne eritumine toimub poolväärtusajaga 1,9 päeva. Metaboliidid eritusid plasmast samas tempos (poolväärtusaeg 1,7 päeva).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Embrüotoksilisuse uuringute käigus ei täheldatud ravile järgnevalt teratogeenset mõju organogeneesile enne väliste suguorganite väljaarenemist. Tsüproteroonatsetaadi suurte koguste manustamine rasedale hormoon tundliku suguorganite eristumise ajal viis meesloote feminisatsioonile. Meessoost vastsündinutel, kes olid üsasiseselt eksponeeritud ravile tsüproteroonatsetaadiga, ei ole täheldatud feminisatsiooni tunnuseid. Vaatamata sellele on Androcur'i kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud.

Reproduktsioonitoksilisus

Ajutine viljakuse pärssimine isastel rottidel pärast igapäevast suukaudset ravi ei viita mingil viisil sellele, et Androcur-ravi kahjustaks seemnerakke või põhjustaks sellest tingitult järglastel väärarenguid või kahjustaks nende viljakust.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Genotoksilisuse esimese rea testid tsüproteroonatsetaadiga andsid negatiivse tulemuse. Edasised testid näitasid, et tsüproteroonatsetaat on võimeline liituma DNA'ga ning suurendama DNA taastumisaktiivsust roti ja ahvi maksa rakkudes ning vahetult isoleeritud inimese hepatotsüütides, DNA-aduktide tase koera maksa rakkudes oli väga madal.

DNA liitumine toimus ettenähtud koguse tsüproteroonatsetaadi süsteemsel kasutamisel. Üheks *in vivo* katsetuste tulemuseks oli fokaalsete, võimalik et preneoplastiliste, maksakoe leioonide ilmnemine koos tsellulaarsete ensüümide muutusega emasel rotil ja mutatsioonide esinemissageduse suurenemine transgeensetel rottidel, kes kandsid mutatsiooni sihtmärgina baktergeeni.

Kliinilised kogemused ja hästi läbiviidud epidemioloogilised uuringud ei näita suurenenud maksa tuumorite arvu kasvu inimesel. Samuti ei näidanud tumorigeensusu uuringud närilistel tsüproteroonatsetaadi tumorigeenset potentsiaali.

Tuleb siiski meeles pidada, et steroidhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvu.

Olemasolevad andmed ei tõstata vastuväiteid Androcur'i kasutamisele inimestel, kui seda tehakse vastavalt ettekirjutustele ja õigetes annustes.

Eksperimentaaluuringute käigus põhjustasid suured tsüproteroonatsetaadi annused koerte ja rottide neerupealises kortikoidi-laadseid mõjusid, mis võivad viidata sarnasele toimele inimestel kõrgeimas lubatud annuses (300 mg/päevas).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
povidoon 25
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaiguvärvi III tüüpi klaasist pudelid, madala tihedusega polüetüleenist valge turvakork värvitu voldikkattega

või

blisterpakend, mis koosneb läbipaistvast polüvinüülkloriidkilest ja alumiiniumfooliumist (matt pind on kuumsuletav).

Pakendis on 50 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

100495

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25/02/2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22/10/2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2012