

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imvel, 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 50 mg tsüproteroonatsetaati.

INN. *Cyproteronum*

Abiaine:

Laktoos 110,5 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge mõlemapoolselt lame ümmargune tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on pressitud number "50".

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Meestel:

- Sugutungi vähendamine seksuaalsete hälvete korral.
- Eesnäärme kartsinoomi antiandrogeenne ravi, kui kasvaja ei ole opereeritav.

Naistel:

- Raskekujulised androgenisatsioonisümptomid fertiilses eas naistel, kui teised ravimeetodid, kaasa arvatud väikeses annuses tsüproteroon, ei toimi.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine meestel:

Sugutungi vähendamine seksuaalsete hälvete korral

Tabletid tuleb sisse võtta pärast sööki koos vähese vedelikuga. Ravi alustatakse tavaliselt annusega 50 mg (1 tablett) Imvel'i kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib annust lühiajaliselt suurendada 100 mg (2 tabletti) Imvel'i kaks või isegi kolm korda ööpäevas. Kui soovitud tulemus on saavutatud, tuleb raviefekti säilitada väikseima võimaliku annusega. 25 mg (½ tabletti) kaks korda ööpäevas on sageli piisav. Üleminek säilitusannusele ja ravi katkestamine peavad olema aeglased ja järk-järgulised, vähendades ööpäevast annust 50 mg (1 tablett) või veel parem 25 mg (½ tabletti) kaupa, iga uus vähendamine paarinädalase intervalli järel.

Toime stabiliseerumiseks on vaja Imvel'i tablette võtta pikema aja jooksul ja võimalusel samaaegselt psühhoteraapiliste meetmete rakendamisega.

Antiandrogeenne ravi opereerimatu eesnäärme kartsinoomi korral

100 mg (2 Imvel'i tabletti) 2 kuni 3 korda ööpäevas (= 200 - 300 mg).

GnRH agonistide ravi ajal ilmneva meessuguhormoonide tõusu vähendamine

Esimesed 5...7 päeva võetakse ainult 100 mg (2 tabletti Imvel'i) kaks korda ööpäevas (= 200 mg); edasi 3 kuni 4 nädalat, 100 mg (2 tabletti Imvel'i) kaks korda ööpäevas (= 200 mg) koos GnRH-agonistiga tootja poolt soovitatud annuses.

Adreenaalsete androgeenide toime elimineerimine GnRH-agonistide ravi ajal või patsientidel, kellele on teostatud orhidektoomia

50 kuni 150 mg (1 kuni 3 tabletti) Imvel'i ööpäevas (= 50...150 mg), vajadusel suurendada järk-järgult annust kuni 100 mg-ni (2 tabletti) 3 korda ööpäevas (300 mg).

Tabletid tuleb sisse võtta pärast sööki koos vähese vedelikuga.

Paranemisel või remissiooni ajal ei muudeta annust ega katkestata ravi.

Annustamine naistel:

Fertiilses eas naised

Imvel on absoluutselt vastunäidustatud rasedatele naistele. Rasedus tuleb välistada enne ravi alustamist.

Fertiilses eas naistel tuleb ravi alustada tsükli esimesel päeval (= menstruatsiooni esimene päev). Ainult amenorröaga naistel võib ravi alustada koheselt. Sellisel juhul vastab esimene ravimi võtmise päev tsükli esimesele päevale ja ravi kasutamist tuleb jätkata vastavalt järgnevatele soovitudele:

Tsükli esimesest kümnenda päevani (=10 päeva) tuleb võtta 100 mg (2 tabletti) Imvel'i ööpäevas, pärast sööki vähese vedelikuga. Samaaegselt manustatakse tsükli 1. kuni 21. päevani 1 tablett östrogeeni/progestageeni kombineeritud ravimit (2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradiooli), et stabiliseerida tsüklit ja tagada kontratseptsioon.

Kombineeritud tsüklilise ravi ajal peab patsient võtma tablette alati samal ajal.

Kui 21 tabletti on võetud, tehakse 7-päevane paus, mille jooksul tekib vereeritus. Täpselt neli nädalat pärast ravi alustamist, see on samal nädala päeval, jätkatakse kombineeritud tsüklilist ravi, olenemata sellest, kas vereeritus on lakanud või mitte.

Kliinilise pildi paranemisel võib Imvel'i ööpäevast annust vähendada kuni 50 mg-ni või 25 mg-ni (1 või ½ tabletti) esimesel 10-l östrogeeni/progestageeniga (2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradiooli) kombineeritud ravi päeval. Östrogeeni/progestageeni kombinatsioon võib ka üksi piisavaks osutada.

Vereerituse puudumine

Kui tabletivaba nädala jooksul vereeritust ei teki, tuleb ravi katkestada ja raseduse võimalus välistada, enne kui ravikuuri jätkata.

Vahelejäänud tabletid

Naised, kes saavad kombineeritud tsüklilist ravi, peaksid võtma ravimeid iga päev ühel ja samal ajal. Kui rohkem kui 12 tundi on möödas tavapärasest ajast, mil naine pidi võtma 2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldava kaetud tableti, võib rasestumisvastane kaitse selles tsüklis väheneda.

Arvestada tuleb 2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldavate kaetud tablettide pakendi infolehes sisalduvat teavet, eriti selle kohta, kuidas toimida, kui tablett on jäänud võtmata ja kontratseptsioon on ohustatud. Kui tsükli lõppedes vereeritust ei teki, tuleb raseduse võimalus välistada enne ravikuuri jätkamist.

Vahelejäänud Imvel'i tablett võib vähendada raviefekti ja põhjustada vaheveritsust. Võtmata jäänud Imvel'i tabletti tuleb ignoreerida (patsient ei tohi võtta kahte annust, et kompenseerida vahelejäänud tabletti) ja ravimi võtmist tuleb jätkata tavapärasel ajal koos östrogeeni/progestageeni tabletiga.

Postmenopausis olevad või hüsterektoomiaga naised

Postmenopausis või hüsterektoomiaga naised võivad kasutada ka ainult Imvel'i. Annus varieerub sõltuvalt sümptomitest 50 mg kuni 25 mg (1 kuni ½ tabletti) Imvel'i ööpäevas vastavalt skeemile: 21 ravipäeva, millele järgneb 7-päevane paus.

Täiendav informatsioon erigruppide kohta

Lapsed ja noorukid

Imvel'i ei soovitata kasutada poisslastel ega alla 18-aastastel noormeestel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Imvel'i ei tohi kasutada enne puberteedia lõppu, kuna ei saa välistada ebasoovitavat mõju kasvule ja mittestabiliseerunud endokriinfunktsioonile.

Eakad patsiendid

Puuduvad andmed annuse kohandamise vajalikkuse kohta eakatel patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid

Imvel'i kasutamine on vastunäidustatud maksahaigustega patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsiendid

Imvel'i kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Puuduvad andmed annuse kohandamise vajalikkuse kohta neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2.).

4.3 Vastunäidustused

Naistel

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Rasedus.
- Imetamine.
- Maksahaigused.
- Dubini-Johnsoni ja Rotori sündroom.
- Ikterus või kestev sügelus eelneva raseduse ajal.
- Eelnevalt esinenud rasedusaegne herpes.
- Anamneesis või praegu esinevad maksatumorid.
- Kurnavad haigused.
- Raske krooniline depressioon.
- Anamneesis või praegu esinevad trombembooliad.
- Vaskulaarsete muutustega raskekujuline diabeet.
- Sirprakuline aneemia.
- Imvel'i ei tohi kasutada meningeomiga patsientidel või kellel on anamneesis meningeoom.

Raskekujulise androgenisatsiooni sümptomite tõttu kombineeritud ravi saavatel naistel tuleb arvesse võtta samaaegselt Imvel'iga manustatava östrogeeni/progestageeni kombinatsiooni (2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradioli) pakendi infolehes ära toodud vastunäidustusi.

Meestel

Sugutungi vähendamine seksuaalsete hälvete korral

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Maksahaigused.
- Dubini-Johnsoni ja Rotori sündroom.
- Anamneesis või praegu esinevad maksatumorid.

- Kurnavad haigused.
- Raske krooniline depressioon.
- Anamneesis või praegu esinevad trombembooliad
- Vaskulaarsete muutustega raskekujuline diabeet.
- Sirprakuline aneemia.
- Imvel'i ei tohi kasutada meningeoomiga patsientidel või kellel on anamneesis meningeoom.

Antiandrogeenne ravi opereerimatu eesnäärme kartsinoomi korral

- Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.
- Maksahaigused.
- Dubini-Johnsoni ja Rotori sündroom.
- Anamneesis või praegu esinevad maksatumorid (kui need ei ole põhjustatud eesnäärme kartsinoomi metastaasidest).
- Kurnavad haigused (välja arvatud opereerimatu eesnäärme kartsinoom).
- Raske krooniline depressioon.
- Anamneesis või praegu esinevad trombembooliad.
- Imvel'i ei tohi kasutada meningeoomiga patsientidel või kellel on anamneesis meningeoom.

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Imvel'i ei tohi manustada patsientidele, kes ei ole veel puberteediealised, kuna ei saa välistada võimalikku negatiivset mõju kasvule ja mittestabiilsele endokriinfunktsioonile.

Ravi ajal tuleb kontrollida maksafunktsioone, neerupealiste koore funktsioone ja kliinilise vere analüüsi.

Mõnedel patsientidel, keda raviti tsüproteroonatsetaadiga annuses 200...300 mg, on täheldatud otsest hepatotoksilist toimet, kaasa arvatud ikterus, hepatiit ja maksapuudulikkus, mis oli mõnel juhul fataalne. Enamikel juhtudest olid need eesnäärme kartsinoomiga patsiendid. Toksilisus sõltub annusest ja enamasti ilmneb see mitu kuud pärast ravi alustamist. Maksafunktsioone tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja iga kord, kui sümptomid või märgid viitavad hepatotoksilisusele. Kui hepatotoksilisus leiab kinnitust, tuleb ravi tsüproteroonatsetaadiga katkestada, välja arvatud, kui hepatotoksilisusele leidub muud põhjus, nagu näiteks metastaatiline haigus. Sellisel juhul tuleb tsüproteroonatsetaadi kasutamist jätkata niikaua, kuni kasu kaalub üles riskid.

Suguhormoonide, mille hulka kuulub ka Imvel'i toimeaine, kasutamise järgselt on harvadel juhtudel täheldatud healoomuliste maksakasvajate ja veel harvematel juhtudel pahaloomuliste maksakasvajate teket, mis üksikutel juhtudel viivad eluohtliku intraabdominaalse verejooksu tekkeni. Kui tekivad tugevad ülakõhuvalud, hepatomegalia või intraabdominaalse verejooksu sümptomid, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada maksakasvajaga.

Diabeeti põdevaid patsiente peab arst hoolikalt jälgima.

Imvel'i suurte annuste manustamisel võib üksikutel juhtudel tekkida õhupuudustunne. Sellisel juhul tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvesse võtta progesterooni ja sünteetiliste progestageenide stimuleerivat efekti hingamisele, millega kaasneb hüpokapnia ja kompensatoorne respiratoorne alkalooos. Selline seisund ei vaja ravi.

Tsüproteroonatsetaadiga ravitud patsientidel on esinenud trombembooliat, kuigi põhjuse ja tagajärje suhet ei ole kindlaks tehtud. Patsientidel, kellel on varem esinenud arteriaalset või venoosset tromboosi/trombemboolilisi seisundeid (näiteks süvaveeni tromboos, kopsuemboolia, müokardi infarkt) või kellel on anamneesis insult või kaugelearenenud pahaloomuline seisund, on täiendav risk trombemboolia tekkeks.

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

Lisahoiatused naiste puhul:

Enne ravi alustamist tuleb teha põhjalik üldine günekoloogiline kontroll (kaasa arvatud rindade kontroll ja Pap test) ja välistada tuleb rasedus.

Ravi ei tohi katkestata, kui määriv vereeritus tekib kombineeritud ravi kasutamisel nende kolme ravinädala ajal, mil võetakse tablette. Kui siiski tekib pidev või korduv veritsus regulaarsete ajavahemike järel, tuleb teha günekoloogiline läbivaatus ja välistada orgaaniline haigus.

Täiendavalt östrogeneeni/progestageeni kombinatsiooni (2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradioli) võtmisel tuleb kinni pidada ka selle preparaadi infolehe instruksioonidest.

Lisahoiatused meeste puhul:

Imvel'i kasutamisel“ sugutungi vähendamiseks seksuaalsete hälvete korral”, võib sugutungi pärssiv toime väheneda alkoholsete jookide samaaegsel tarvitamisel (nende pidurdust vähendava toime tõttu).

Opereerimatu eesnäärme kartsinoomiga patsientidel, kellel on varem esinenud trombemboolseid protsesse või nad põevad rasket vaskulaarsete muutustega diabeeti või sirprakulist aneemiat, tuleb enne Imvel'i määramist hoolikalt hinnata riski/kasu suhet iga üksikjuhtumi puhul.

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasi defitsiiti või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsete antidiabeetiliste ravimite või insuliini vajadus võib muutuda.

Kuigi kliinilisi koostoime uuringuid ei ole teostatud, arvatakse, et ketokonasool, itrakonasool, klotrimasool, ritonaviir ja teised tugevad CYP3A4 inhibiitorid pärssivad ka tsüproteroonatsetaadi metabolismi, kuna see ravim metaboliseeritakse CYP3A4 poolt. Teisest küljest, CYP3A4 indutseerijad, nagu näiteks rifampitsiin, fenütoiin ja tooted, mis sisaldavad naistepuna, võivad vähendada tsüproteroonatsetaadi taset.

In vitro inhibitsiooniuringute alusel on võimalik, et tsütokroom P450 ensüümide CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 ja 2D6 inhibeerimine leiab aset tsüproteroonatsetaadi suurte terapeutiliste annuste (100 mg kolm korda ööpäevas) korral.

Statiinidega seotud müopaatia või rabdomüolüüsi risk võib tõusta, kui HMGCöA inhibiitoreid (statiinid), mis metaboliseeritakse eelkõige CYP3A4 poolt, kasutatakse samaaegselt koos tsüproteroonatsetaadi suurte terapeutiliste annustega, kuna need ained jagavad sama metaboolset rada.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Imvel'i kasutamine raseduse ja imetamise ajal on vastunäidustatud.

6 naisega läbiviidud uuringus, kus neile anti ühekordne suukaudne annus 50 mg tsüproteroonatsetaati, elimineerus rinnapiimaga 0,2% annusest.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kelle töö nõuab suurt kontsenteerumist (nagu näiteks osalemine liikluses või töötamine masinatega), tuleb hoiatada, et Imvel võib põhjustada väsimust ja adünaamiat ning mõjutada kontsentratsioonivõimet.

4.8. Kõrvaltoimed

Kõige raskemad tsüproteroonatsetaadiga seotud kõrvaltoimed on ära toodud lõigus “Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”. Teised kõrvaltoimed, millest on teada antud tsüproteroonatsetaati kasutataval patsientidel (turuletulekujärgsed andmed) ja mida ei ole tõestatud ega ka ümber lükatud, on:

Organsüsteemi klass (MedDRA v.8.0)	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 ja < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 ja < 1/100	Harv ≥ 1/10000 ja < 1/1000	Väga harv < 1/10000
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkusreaktsioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus või langus			
Psühhiaatrilised häired	Libiido vähenemine (meestel), erektsiooni-häired (meestel)	Depressioon Rahutus (ajutine)	Libiido vähenemine (naistel)	Libiido suurenemine (naistel)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Nahalööve		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Osteoporoos (meestel)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ovulatsiooni pärssimine (naistel) Pöörduv spermatogeneesi pärssimine (meestel)	Pinge rindades (naistel) Günekomastia (meestel)			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Kuumahood (meestel) Higistamine (meestel)			

Kindla kõrvaltoime kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit (versioon 8.0). Sünonüüme või seonduvaid seisundeid ei ole tabelisse kantud, kuid ka neid tuleb võrdselt arvesse võtta.

Meestel vähendab ravi tsüproteroonatsetaadiga sugutungit ja potentsi ning pidurdab sugunäärmete funktsiooni. Need muutused on pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Antiandrogeense ja antigonadotroopse efekti tulemusel pärsib Imvel spermatogeneesi mitmeteks nädalateks. Spermatogenees taastub järk-järgult järgneva paari kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Meespatsientidel võib Imvel põhjustada günekomastiat (vahel seotud rindade puuetundlikkusega), mis tavaliselt taandub pärast ravi lõpetamist.

Meespatsientidel võib pikaajaline androgeeni defitsiit, mis on Imvel'i või teiste antiandrogeensete ravimite kasutamise tulemus, põhjustada osteoporoosi.

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

Naistel pärsitakse ovulatsioonit kombinatsioonraviga. Seega on tegu viljatuse situatsiooniga.

Täiendava östrogeeni/progestageeni kombinatsiooni (2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradioli) kasutamisel tuleb ka selle preparaadi infolehes märgitud kõrvaltoimeid arvesse võtta.

4.9. Üleannustamine

Pärast ühekordset manustamist teostatud ägeda toksilisuse uuringud on näidanud, et Imvel'i toimeainet tsüproteroonatsetaati võib klassifitseerida praktiliselt mittetoksiliseks. Samuti ei ole ägedat intoksikatsiooni oodata pärast tahtmatut ühekordselt sisse võetud mitmekordset terapeutilist annust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antiandrogeenid.

ATC kood: G03HA01

Imvel on hormonaalne antiandrogeenne ravim.

Naiste androgeensõltuvad patoloogiad, nagu patoloogiline karvakasv hirsutismi korral, androgeenne alopeetsia ja rasunäärmete funktsiooni tõus akne ning seborröa korral on soodsas suunas mõjutatavad androgeenide konkureeriva asendamisega sihtorganites. Androgeenide kontsentratsiooni vähendamine, mis toimub tsüproteroonatsetaadi antigonadotroopse toime tulemusel, annab täiendava terapeutilise efekti.

Need muutused on pöörduvad ravi lõpetamise järel.

Kombineeritud ravi ajal östrogeen/progestageeni kombinatsiooniga (2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg etüüülöstradioli) on munasarjade funktsioon pärsitud.

Ravi Imvel'iga vähendab meestel sugutungi ja potentsi ning pärsib sugunäärmete funktsiooni. Need muutused on pöörduvad pärast ravi lõpetamist. Tsüproteroonatsetaat inhibeerib konkureerivalt androgeenide toimet androgeensõltuvates sihtorganites, kaitstes näiteks eesnääret sugunäärmetes ja/või neerupealiste koos produtseeritud androgeenide toime eest.

Tsüproteroonatsetaadil on tsentraalne inhibeeriv toime. Antigonadotroopne efekt põhjustab testosterooni sünteesi vähenemist munandites ja selle tulemusena langeb testosterooni kontsentratsioon seerumis.

Tsüproteroonatsetaadi antigonadotroopne efekt ilmneb ka siis, kui toimeainet kombineeritakse GnRH agonistidega. Selle rühma toimeainete poolt põhjustatud esialgne testosterooni taseme tõus väheneb tsüproteroonatsetaadi mõjul.

Tsüproteroonatsetaadi suurte annuste kasutamisel on vahel esinenud tendents prolaktiini taseme kergele tõusule.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub tsüproteroonatsetaat täielikult. 50 mg tsüproteroonatsetaadi manustamise tulemusel on seerumi maksimaalne kontsentratsioon 140 ng/ml ligikaudu 3 tundi. Sealt edasi väheneb tase vereseerumis tavaliselt 24 kuni 120 tunni jooksul lõpliku poolväärtusajaga $43,9 \pm 12,8$ tundi. Tsüproteroonatsetaadi kogukliirens seerumis oli $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg. Tsüproteroonatsetaat metaboliseeritakse erinevaid radu pidi, kaasa arvatud hüdroksülatsioon ja konjugatsioon. Põhiline metaboliit inimese vereplasmas on 15 beeta-hüdroksü derivaat. Tsüproteroonatsetaadi metabolismi 1. faasi katalüüsib enamjaolt tsütokroom P450 ensüüm CYP3A4.

Osa annusest elimineeritakse muutumatul kujul sapiga. Suurem osa annusest elimineerub metaboliitide kujul uriini ja sapiga, suhtes 3:7. Renaalse ja biliaarse eliminatsiooni poolväärtusaeg on 1,9 päeva. Vereplasmast eritusid metaboliidid samas tempos (poolväärtusaeg 1,7 päeva).

Tsüproteroonatsetaat on peaaegu eranditult seondunud plasma albumiiniga. Ligikaudu 3,5...4% ravimi üldisest tasemest on puhtal kujul. Kuna seondumine valkudega on mittespetsiifiline, siis muutused SHBG ("suguhormooni siduv globuliin", ingl k. *Sex Hormone Binding Globulin*) tasemes ei mõjuta tsüproteroonatsetaadi farmakokineetikat.

Ravimi lõpliku eliminatsiooni pikk poolväärtusaeg ja igapäevane manustamisrežiim võivad põhjustada tsüproteroonatsetaadi ligikaudu 3-kordset akumulereerumist vereseerumis korduva igapäevase manustamise käigus.

Tsüproteroonatsetaadi biosaadavus on peaaegu täielik (88% annusest).

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse hindamiseks tehtud loomkatsetes ravimi korduval suukaudsel manustamisel ilmnes valdavalt ravimi antiandrogeenne ja progestageenne toime. Samuti on tsüproteroonatsetaat põhjustanud hiirtel ja rottidel maksaensüümide induktsiooni ning maksa hüpertroofiat; rottidel ja koertel on täheldatud kortikoidi-laadset toimet neerupealistele.

Tsüproteroonatsetaadi võimaliku sensibiliseeriva toime kohta ei ole eksperimentaalseid uuringuid tehtud.

Reproduktiivse toksilisuse uuringud ei ole näidanud üldist teratogeenset toimet, kui ravimiga kokkupuude toimus lootel organogeneesi ajal, enne väliste suguelundite väljaarenemist. Siiski põhjustas tsüproteroonatsetaadi suurte annuste manustamine hormoonsõltavas suguelundite diferentseerumise faasis meesloote feminiseerumist.

Ajutine viljakuse pärssimine isastel rottidel igapäevase suukaudse ravi tulemusena ei näidanud, et ravi tsüproteroonatsetaadiga kahjustaks spermatooside ja sellega põhjustaks järglastel väärarenguid või kahjustaks nende fertiilsust.

Rahvusvaheliselt tunnustatud esimese rea genotoksilisuse testid tsüproteroonatsetaadiga on andnud negatiivse tulemuse. Teised testid näitasid siiski, et tsüproteroonatsetaat indutseeris DNA ühendite moodustumist (ja DNA taastumisaktiivsuse tõusu) rottide ja ahvide maksa rakkudes ning inimese isoleeritud hepatotsüütides, kuid DNA-produkte ei täheldatud koera maksa rakkudes. Tsüproteroonatsetaat on näidanud mutageenset aktiivsust geneetiliselt muundatud bakterite suhtes hüdroksüsteroid sulfotransferaasi ekspressioonina inimestel ja rottidel ning *in vivo* transgeensetel rottidel, kes kandsid baktergeeni kui mutatsiooni sihtmärki. Selle leiu asjakohasus kliinilises praktikas ei ole selge.

DNA aduktide moodustumine toimus sarnastes tingimustes, mis tekiks tsüproteroonatsetaadi annustamiskeemi järgides.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud kartsinogeensuse uuringud on näidanud hüpofüüsi, maksa ja/või piimanäärme kasvujate suurenenud esinemissagedust. Närilistel, sõltuvalt iga liigi eripärasest "tagasisidest", on näidatud seotust hüpofüüsi ja piimanäärme kasvujate induktsiooniga.

Kliinilised kogemused ja epidemioloogilised uuringud kuni tänaseni ei näita maksa tuumorite esinemissageduse tõusu inimesel. Siiski on teada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon K25
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata

6.3. Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Alumiinium blister.
Pakend sisaldab 10, 20, 30, 50, 60 või 90 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ELVIM LTD
Kurzemes pr. 3 – 513
Riia LV 1067
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

758311

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015