

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Androcur 50 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg syproteroniasetaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 108,8 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus: Valkoinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella tunnus ”BV” kuusikulmiossa.

Tabletti voidaan puolittaa

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Naiset: Vaikeat androgeeniperäiset oireet, kuten voimakas hirsutismi, vaikea akne ja/tai seborrea.

Miehet: Vahingolliset seksuaalitoiminnan häiriöt ja antiandrogeeninen hoito prostatakarsinoomassa, jota ei voida leikata.

Ehto: Valmistetta saadaan käyttää indikaatiolla ”miesten eräät vahingolliset seksuaalitoiminnan häiriöt” vain melisairaaloissa ja niiden valvomassa avohoidossa sekä kehitysvammalaitoksissa psykiatrian erikoislääkäreiden valvonnassa ja indikaatiolla ”prostatakarsinooma” vain kirurgian sekä syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäreiden määräyksellä ja indikaatiolla ”naisten vaikeat androgeeniperäiset oireet” vain naistentautien ja synnytysten sekä iho- ja sukupuolitautien erikoislääkäreiden määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tabletit tulee ottaa nesteen kera aterian jälkeen.

4.2.1 Annostus naisille

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Koska valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, on raskauden mahdollisuus suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten hoito aloitetaan kuukautiskierron 1. päivänä (= 1. vuotopäivä). Vain naiset, joilta kuukautiset puuttuvat, voivat aloittaa hoidon heti. Tällöin 1. hoitopäivä katsotaan kierron 1. päiväksi ja hoito toteutetaan alla olevien annostusohjeiden mukaan.

Kuukautiskierron 1.–10. päivinä otetaan kaksi Androcur 50 mg -tablettia päivässä (= 10 päivän ajan). Tämän lisäksi naisten tulee raskauden ehkäisemiseksi ja kuukautiskierron säännöllistämiseksi käyttää kierron 1.–21. päivinä progestiinia ja estrogeenia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kuten Diane Nova -tabletteja.

Syklistä yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävien naisten tulee ottaa ehkäisytabletit säännöllisesti aina samaan aikaan vuorokaudesta.

21 päivän kuluttua pidetään ehkäisytablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana potilaalle tulee kuukautisia muistuttava tyhjennysvuoto. Neljän viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, samana viikonpäivänä kuin edelliselläkin kerralla, aloitetaan seuraava yhdistelmähoitajakso riippumatta siitä, onko vuoto jo loppunut vai jatkuuko se.

Kliinisten oireiden lievittyä voidaan Diane Nova -hoitoon yhdistetty, kierron 10 ensimmäisenä päivänä otettava Androcur 50 mg -annos pienentää 1 tai ½ tablettiin. Joissakin tapauksissa hoidoksi saattaa riittää pelkästään Diane Nova.

Vaihdevuosien alkaessa on Androcur-hoidon hyödyt- ja riskit arvioitava uudelleen. Androcur-valmisteen pitkäaikaista (vuosia kestävä) käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4 Meningeomat).

- *Tyhjennysvuodon poisjääminen*

Jos tyhjennysvuotoa ei tule yhdistelmäehkäisytablettien normaalin tablettitaun aikana, hoito tulee keskeyttää ja raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen valmisteen käytön jatkamista.

- *Tablettien unohtaminen*

Syklistä yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävien naisten tulee ottaa ehkäisytabletit säännöllisesti aina samaan aikaan vuorokaudesta. Jos ehkäisytabletin ottaminen unohtuu ja unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, valmisteen raskautta ehkäisevä teho voi olla heikentynyt sen kierron aikana. Yhdistelmähoidon aikana on otettava huomioon myös Diane Nova -tablettien valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa olevat ohjeet (erityisesti tablettien ehkäisytehoon ja unohtamiseen liittyvät ohjeet). Jos vuotoa ei tule tällaisen kierron jälkeen, on ennen hoidon jatkamista varmistuttava siitä, että potilas ei ole raskaana.

Androcur-tablettien unohtaminen saattaa vähentää hoitotehoa ja aiheuttaa välivuotoa. Unohtettu Androcur-annos jätetään ottamatta (kaksinkertaista annosta ei saa ottaa) ja seuraava annos otetaan normaaliin aikaan seuraavan Diane Nova -tabletin kanssa.

Potilaat, joilta on poistettu kohtu tai jotka ovat ohittaneet menopaussin

Potilaille, joilta on poistettu kohtu tai jotka ovat ohittaneet menopaussin, voidaan määrätä pelkästään Androcur-tabletteja. Oireiden vaikeusasteen mukaan annos on 1 tai ½ Androcur 50 mg -tablettia päivässä kierron 1.–21. päivinä, minkä jälkeen tablettien otossa pidetään 7 päivän tauko.

4.2.2 Annostus miehille

Maksimipäiväannos on 300 mg.

Miesten vahingolliset seksuaalitoiminnan häiriöt

Hoito aloitetaan tavallisesti annoksella 1 Androcur 50 mg -tabletti 2 kertaa päivässä. Annos voidaan tarvittaessa suurentaa 2 tablettiin 2 kertaa päivässä ja lyhyeksi ajaksi jopa 2 tablettiin 3 kertaa päivässä. Kun tyydyttävä hoitotulos on saavutettu, terapeuttinen vaikutus tulee pyrkiä ylläpitämään mahdollisimman pienellä annoksella. Yleensä ylläpitoannokseksi riittää ½ tablettia 2 kertaa päivässä. Kun ylläpitoannosta määritetään tai kun valmisteen käyttö lopetetaan, annosta ei tule vähentää yhtäkkiä vaan vähitellen. Päiväannosta tulee vähentää yhdellä tai mieluummin vain ½ tabletilla muutaman viikon välein.

Terapeuttisen vaikutuksen tasaamiseksi Androcur-hoidon tulee olla pitkäaikaista ja mikäli mahdollista, siihen tulisi liittää psykoterapeuttinen hoito.

Antiandrogeninen hoito prostatakarsinoomassa, jota ei voida leikata

Annos on 2 Androcur 50 mg -tablettia 2–3 kertaa päivässä (= 200–300 mg).

Hoitoa ei tule lopettaa eikä annosta pienentää oireiden lievenemisen tai remission jälkeen.

- *Mieshormonien lisääntymisen vähentäminen GnRH-agonistihoidon alkuvaiheessa*

Annos on 2 Androcur 50 mg -tablettia 2 kertaa päivässä (= 200 mg).

Androcur-hoito aloitetaan 5–7 päivää ennen GnRH-agonistihoidon aloittamista, ja sitä jatketaan 3–4 viikkoa rinnakkain GnRH-agonistihoidon kanssa käyttäen myyntiluvan haltijan suosittelemaa annosta (ks. GnRH-agonistin määräämiseen liittyvät tiedot).

- *Kuumien aaltojen hoito orkiektomian jälkeen tai GnRH-analogihoidon aikana*

Annos on 1–3 Androcur 50 mg -tablettia päivässä (= 50–150 mg). Annos voidaan tarvittaessa suurentaa 2 tablettiin 3 kertaa päivässä (= 300 mg).

Lisätietoa erityisryhmille

Pediatriset potilaat

Androcur-valmistetta ei saa antaa ennen murrosiän päättymistä, koska sillä saattaa olla epäsuotuisa vaikutus pituuskasvuun ja kehittyvään hormonitoimintaan. Androcur-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Siksi sitä ei suositella käytettäväksi tässä potilasryhmässä.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat tai sitä iäkkäämmät)

Tutkimusten perusteella annosta ei ole tarpeen säätää iäkkäille potilaille.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Androcur-valmistetta ei saa käyttää, jos potilas sairastaa maksan vajaatoimintaa (maksan toiminnan on ensin palaututtava normaaliksi)

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta Androcur-valmisteen altistukseen ei ole tutkittu. Farmakokineettisen tiedon perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei ole tarpeen säätää, jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

4.3.1 Hoidon vasta-aiheet naisilla

- raskaus
- imetys
- maksasairaudet
- Dubin-Johnsonin tai Rotorin oireyhtymä
- keltaisuus ja voimakas kutina aiempien raskauksien yhteydessä
- herpes gestationis aiempien raskauksien yhteydessä
- tämänhetkiset tai aiemmin sairastetut maksakasvaimet
- meningeooma tai aikaisemmin hoidettu meningeooma
- progredioivat, toimintakykyä heikentävät sairaudet
- vaikea krooninen depressio
- tromboemboliset prosessit (myös anamneesissa)
- vaikea diabetes, johon liittyy verisuonimuutoksia
- sirppisoluanemia
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hoidettaessa yhdistelmähoidolla naisten vaikeita androgeeniperäisiä oireita myös Diane Nova -tablettien valmisteyhteenvedossa mainitut vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.3.2 Hoidon vasta-aiheet miehillä

Vahingolliset seksuaalitoiminnan häiriöt

- maksasairaudet
- Dubin-Johnsonin tai Rotorin oireyhtymä
- tämänhetkiset tai aiemmin sairastetut maksakasvaimet
- meningeooma tai aikaisemmin hoidettu meningeooma
- progredioivat, toimintakykyä heikentävät sairaudet
- vaikea krooninen depressio
- tromboemboliset prosessit (myös anamneesissa)
- vaikea diabetes, johon liittyy verisuonimuutoksia
- sirppisoluanemia
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Antiandrogeeninen hoito prostatakarsinoomassa, jota ei voida leikata

- maksasairaudet
- Dubin-Johnsonin tai Rotorin oireyhtymä
- tämänhetkiset tai aiemmin sairastetut maksakasvaimet (prostatakarsinooman etäpesäkkeitä lukuun ottamatta)
- meningeooma tai aikaisemmin hoidettu meningeooma
- progredioivat, toimintakykyä heikentävät sairaudet (prostatakarsinoomaa lukuun ottamatta)
- vaikea krooninen depressio
- tromboemboliset prosessit

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksa

Androcur-valmistetta saaneilla potilailla on havaittu esiintyneen suoraa maksatoksisuutta, keltaisuus mukaan lukien, hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa. 100 mg:n ja sitä suuremmilla annoksilla on raportoitu myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Useimmat raportoidut kuolemaan johtaneet tapaukset ovat koskeneet edennyt eturauhassyöpää sairastavia miehiä. Toksisuus riippuu annoksesta, ja se kehittyy tavallisesti usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Maksan toimintaa tulee kontrolloida ennen hoidon aloittamista, säännöllisin väliajoin hoidon aikana ja aina, jos potilaalle ilmaantuu maksatoksisuuteen viittaavia oireita. Jos maksatoksisuus todetaan, Androcur-valmisteen käyttö tulee lopettaa, ellei maksatoksisuudelle löydy muuta syytä (esim. metastaattista sairautta). Tällaisessa tapauksessa Androcur-hoitoa tulee jatkaa vain huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Hyvänlaatuisia ja pahanlaatuisia maksakasvaimia, jotka saattavat johtaa hengenvaaralliseen vatsaonteloverenvuotoon, on havaittu Androcur-valmisteen käytön jälkeen (ks. kohta 4.8). Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun Androcur-tablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Meningeoomat (miehet ja naiset)

Meningeoomia (yksittäisiä tai multippeleitä) on raportoitu pitkäaikaisen (vuosien) syproteroniasetaattihoidon yhteydessä 25 mg/vrk tai suuremmilla annoksilla. Vaihdevuosien alkaessa on Androcur-hoidon hyödyt- ja riskit arvioitava uudelleen (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla todetaan Androcur-hoidon aikana meningeooma, Androcur-hoito täytyy lopettaa (ks. kohta 4.3).

Tromboemboliset tapahtumat

Androcur-valmisteen käyttöön ajallisesti liittyneitä tromboembolisia tapahtumia on raportoitu, mutta näiden tapahtumien ja valmisteen käytön yhteydestä ei kuitenkaan ole yksimielisyyttä. Tromboembolisten tapahtumien riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on ilmennyt jo aiemmin laskimon tai valtimon tromboottisia tai tromboembolisia tapahtumia (esim. syvä laskimotukos, keuhkoembolia, sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtumia tai jos hänellä on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus.

Jos potilas sairastaa eturauhassyöpää, jota ei voida leikata, ja jos hänellä on tromboembolisia tapahtumia tai sirppisoluanemia tai vakava diabetes, johon liittyy verisuonimuutoksia, riskit ja hyödyt täytyy arvioida huolellisesti kunkin potilaan kohdalla erikseen ennen Androcur-hoidon aloittamista.

Diabetes

Diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti Androcur-valmisteen käytön aikana, sillä Androcur-hoidon aikana oraalisien diabeteslääkityksen tai insuliinin tarve saattaa muuttua (ks. kohta 4.3).

Lisämunaiskuoren toiminta

Lisämunaiskuoren toimintaa tulee seurata hoidon aikana säännöllisesti, koska prekliinisen tiedon perusteella lisämunaiskuoren toiminnan supressio on mahdollista johtuen Androcur-valmisteen kortikoidityypisistä vaikutuksista suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Hengenahdistus

Suuriannoksen Androcur-hoidon aikana saattaa esiintyä hengenahdistusta. Tällaisessa tapauksessa erotusdiagnostiikassa tulee huomioida progesteronille ja synteettisille progestiineille ominainen hengitystä stimuloiva vaikutus, johon liittyy hypokapnia ja kompensatorinen respiratorinen alkaloosi ja jonka ei katsota tarvitsevan hoitoa.

Muut sairaudet

Androcur sisältää 108,8 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Erityisvarotoimet naisille

Ennen Androcur-hoidon aloittamista on naispotilaalle tehtävä perusteellinen lääkärintarkastus ja gynekologinen tutkimus (myös rinnat ja kohdunkaulan irtosolututkimus) ja varmistettava, ettei potilas ole raskaana.

Yhdistelmähoito

Jos 3 viikon yhdistelmähoidon aikana esiintyy tiputteluvuotoa, ei tablettien käyttöä tulisi keskeyttää. Mikäli vuoto-ongelmat eivät lakkaa tai ne toistuvat, potilaalle on tehtävä gynekologinen tutkimus orgaanisen sairauden poissulkemiseksi.

Yhdistelmähoidon aikana on otettava huomioon myös Diane Nova -tablettien valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa olevat ohjeet.

Erityisvarotoimet miehille

Alkoholin estoja vähentävä vaikutus voi heikentää Androcur-valmisteen seksuaaliviettä estävää vaikutusta.
Anemia

Androcur hoidon yhteydessä on raportoitu anemiaa. Tämän vuoksi punasolujen määrää tulee seurata hoidon aikana säännöllisesti.

Pediatriset potilaat

Androcur-valmistetta ei saa antaa ennen murrosiän päättymistä, koska sillä saattaa olla epäsuotuisa vaikutus pituuskasvuun ja kehittyvään hormonitoimintaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, valmisteen sisältämä lääkeaine metaboloituu CYP3A4-entsyymien avulla, jonka vuoksi voidaan olettaa, että ketokonatsoli, itrakonatsoli, klotrimatsoli, ritonaviiri ja muut vahvat CYP3A4-entsyymien estäjät estävät syproteroniasetaatin metaboliaa. Toisaalta CYP3A4-entsyymien toimintaa stimuloivat aineet (esim. rifampisiini, fenytoiini ja mäkikuismaa sisältävät valmisteet) voivat vähentää syproteroniasetaatin pitoisuuksia.

In vitro -tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti voi inhiboida sytokromi P450 entsyymien CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 ja 2D6 aktiivisuutta. Löydöksen kliininen merkitys on avoin. Teoreettisesti syproteroniasetaatti voi lisätä CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden haittoja. Täten syproteroniasetaatin samanaikainen käyttö esimerkiksi statiinien kanssa saattaa lisätä statiinien käyttöön liittyvää myopatian tai rbdomyolyyysin riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Valmistetta ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana (ks. kohta 5.3).

Tutkimuksessa, jossa 6 naiselle annettiin 50 mg:n kerta-annos syproteroniasetaattia, noin 0,2 % annoksesta erittyi äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Androcur-valmisteen käytön yhteydessä saattaa esiintyä väsymystä ja vähäenergisyttä, jotka voivat heikentää potilaan keskittymiskykyä. Tämä pitää ottaa huomioon, jos potilaan työ vaatii erityistä valppautta (esim. ajoneuvon kuljettaminen liikenteessä, koneiden käyttäminen).

4.8 Haittavaikutukset

4.8.1 Haittavaikutukset naisilla

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset 50 mg:n Androcur-tablettien käytön yhteydessä olivat tiputtelu, painonnousu ja masentuneisuus.

Vakavimmat Androcur-tablettien käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat maksatoksisuus ja hyvän- ja pahanlaatuiset maksakasvaimet, jotka saattavat aiheuttaa vatsaonteloverenvuotoa, sekä tromboemboliset tapahtumat (Ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa esitetään muut 50 mg:n Androcur-tablettien käyttäjillä raportoidut haittavaikutukset, jotka perustuvat markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin ja kumulatiivisiin tutkimustuloksiin. Näiden haittavaikutusten yleisyyttä ei ole voitu arvioida.

Elinjärjestelmä	Yleisyys tunnetun (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	hyvän- ja pahanlaatuiset maksakasvaimet*, meningeooma ^{§*}
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysreaktio
Aineenvaihdunta ja ravitus	painonnousu, painonlasku
Psyykkiset häiriöt	masentuneisuus, levottomuus (ohimenevä), libidon väheneminen, libidon lisääntyminen
Verisuonisto	tromboemboliset tapahtumat*
Hengityselimet, rintakehä- ja välirikarsina	Hengenahdistus*
Ruoansulatuselimistö	vatsaonteloverenvuoto*
Maksa- ja sappi	maksatoksisuus, keltaisuus, maksatulehdus, maksan vajaatoiminta*

Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	ovulaation esto, rintojen arkuus, tiputtelu*
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus

[§] Ks. kohta 4.3

* Ks. lisätietoa kohta 4.4

Androcur-hoito yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa estää ovulaation, joten nainen ei voi tulla raskaaksi.

Yhdistelmähoidon aikana on otettava huomioon myös yhdistelmäehkäisytablettien (Diane Nova) valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa olevat tiedot valmisteiden haittavaikutuksista.

Meningeomia on raportoitu pitkäaikaisen (useita vuosia jatkuneen) Androcur-hoidon yhteydessä, kun päiväannos on ollut vähintään 25 mg (ks. kohdat 4.8 ja 4.4).

Haittavaikutukset on esitetty taulukossa MedDRA-järjestelmän mukaan (versio 8.0). Synonyymeja tai sairauksiin liittyviä muita tiloja ei ole lueteltu, mutta myös ne tulee ottaa huomioon.

4.8.2 Haittavaikutukset miehillä

Yleisimmin havaitut Androcur-tablettien käyttöön liittyneet haittavaikutukset ovat libidon vähentyminen, erektiohäiriö ja korjautuva siittiöiden tuotannon estyminen.

Vakavimmat Androcur-tablettien käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat maksatoksisuus ja hyvän- ja pahanlaatuiset maksakasvaimet, jotka saattavat aiheuttaa vatsaonteloverenvuotoa, sekä tromboemboliset tapahtumat (Ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa esitetään Androcur-tablettien käyttäjillä raportoidut haittavaikutukset, jotka perustuvat markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin ja kumulatiivisiin tutkimustuloksiin. Esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Ne haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei ole voitu arvioida, on esitetty sarakkeessa "Tuntematon".

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet					hyvän- ja pahanlaatuiset maksakasvaimet *)	meningeoomat ^{§*})
Veri ja imukudos						anemia *)

Immuuni-järjestelmä				yliherkkyysreaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painonnousu tai painonlasku				
Psyykkiset häiriöt	libidon väheneminen erektiohäiriöt	Masentuneisuus levottomuus (ohimenevä)				
Verisuonisto						trombo-emboliset tapahtumat *)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus *)				vatsaonteloverenvuoto *)
Maksa- ja sappi		Maksatoksisuus, keltaisuus, maksatulehdus, maksan vajaatoiminta *)				
Iho ja ihonalainen kudos			ihottuma			
Luusto, lihakset ja sidekudos						osteoporoosi
Sukupuolielimet ja rinnat	palautuva spermatogeneesin estyminen	gynekomastia				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus kuumat aallot hikoilu				

[§] Ks. kohta 4.3

*) Ks. lisätietoa kohta 4.4

Androcur-hoidon aikana miehen seksuaalivietti ja potenssi heikenevät ja kivesten toiminta estyy. Hoidon lopettamisen jälkeen nämä muutokset häviävät.

Androcur-valmisteen antiandrogeenisen ja antigonadotrooppisen vaikutuksen seurauksena miesten spermatogeneesi estyy usean viikon hoidon jälkeen. Hoidon lopettamisen jälkeen spermatogeneesi palautuu vähitellen muutamassa kuukaudessa.

Androcur saattaa joskus aiheuttaa miehille gynekomastian, johon liittyy joissakin tapauksissa voimakas mamillan kosketusarkuus. Hoidon päätyttyä nämä muutokset yleensä häviävät.

Samoin kuin muiden antiandrogeenihoidojen myös Androcur-hoidon aikaansaama pitkäaikainen androgeenivaje saattaa aiheuttaa miespotilaille osteoporoosia.

Meningeomia on raportoitu pitkäaikaisen (useita vuosia jatkuneen) Androcur-hoidon yhteydessä, kun päiväannos on ollut vähintään 25 mg (ks. kohdat 4.8 ja 4.4).

Haittavaikutukset on esitetty taulukossa MedDRA-järjestelmän mukaan (versio 8.0). Synonyymeja tai sairauksiin liittyviä muita tiloja ei ole lueteltu, mutta myös ne tulee ottaa huomioon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuuttien toksisuustutkimusten perusteella akuuttien haittavaikutusten riskiä ei ole, vaikka syproteroniasetaattia otettaisiinkin vahingossa moninkertainen terapeuttinen annos.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiandrogeenit
ATC-koodi: G03HA01

Androcur on antiandrogeeninen hormonivalmiste.

5.1.1 Farmakodynamiikka naisessa

Androgeenien vaikutuksen estolla kohde-elimissä on suotuisa vaikutus naisen androgeeniperäisiin oireisiin, kuten patologisten hirsutismien sekä kiihtyneeseen talirauhasten toimintaan aknessa ja seborreassa. Syproteroniasetaatti vähentää testosteronin määrää verenkierrossa antigonadotrooppisen vaikutuksensa ansiosta, millä on myös hoitava vaikutus. Nämä muutokset häviävät hoidon jälkeen.

Kun hoitoon yhdistetään yhdistelmäehkäisytabletit, munasarjojen toiminta estyy.

5.1.2 Farmakodynamiikka miehessä

Androcur-valmisteen vaikutuksesta miehen seksuaalivietti sekä potenssi heikkenevät ja kivesten toiminta estyy. Nämä muutokset häviävät hoidon keskeytyksen jälkeen. Lisäksi syproteroniasetaatti estää sukurauhasten ja/tai lisämunuaisten tuottamien androgeenien vaikutuksen androgeenista riippuvaisissa kohde-elimissä kuten esim. eturauhasissa.

Syproteroniasetaatilla on sentraalinen estovaikutus. Antigonadotrooppinen vaikutus johtaa testosteronisynteesin vähenemiseen kiveksissä ja vähentää näin testosteronin määrää seerumissa.

Syproteroniasetaatilla on antigonadotrooppista vaikutusta myös silloin, kun sen käyttöön yhdistetään GnRH-agonisti. Syproteroniasetaatti vähentää GnRH-agonistien käytön alkuvaiheessa lisääntyviä testosteronipitoisuuksia.

Suuria syproteroniasetaattiannoksia käytettäessä on joskus havaittu lievää tilapäistä prolaktiinipitoisuuden suurenemista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu syproteroniasetaatti imeytyy täydellisesti laajalla annosalueella. Syproteroniasetaatin absoluuttinen hyötösuus on lähes täydellinen (88 % annoksesta).

Jakautuminen

50 mg:n syproteroniasetaattiannoksen ottamisen jälkeen saavutetaan noin 140 ng/ml huippupitoisuus seerumissa noin 3 tunnin kuluttua. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen syproteroniasetaatin pitoisuus seerumissa vähenee 24 ja 120 tunnin aikavälillä. Loppuvaiheen puoliintumisaika on $43,9 \pm 12,8$ tuntia. Syproteroniasetaatille määritetty kokonaispuhdistuma seerumista on $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg.

Syproteroniasetaatti sitoutuu lähes kokonaan seerumin albumiiniin. Noin 3,5-4 % kokonaislääkeainepitoisuudesta on sitoutumatonta. Koska proteiiniin sitoutuminen on epäspesifistä, muutokset SHBG:n (sukupuolihormonia sitova globuliini) pitoisuuksissa eivät vaikuta syproteroniasetaatin farmakokineetiikkaan.

Metabolia/biotransformaatio

Syproteroniasetaatti metaboloituu useiden eri reittien kautta, myös hydroksyloitumalla ja konjugoitumalla. Päämetaboliitti ihmisen plasmassa on 15-beeta-hydroksijohdos. *In vitro*-tutkimusten perusteella CYP3A4 osallistuu syproteroniasetaatin alkuvaiheen metaboliaan.

Eliminaatio

Osa annoksesta erittyy muuttumattomana sappeen. Suurin osa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja sappeen suhteessa 3:7 ja puoliintumisaika on noin 1,9 vrk. Plasmametaboliitit eliminoituvat samalla nopeudella (puoliintumisaika 1,7 vrk).

Tasapainotila

Pitkästä seerumin loppuvaiheen eliminaatiosta ja päivittäisestä annostelusta johtuen syproteroniasetaatti kumuloituu pitkäaikaisessa hoidossa kertymäfaktorin ollessa noin 3.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Prekliinisissä toksisuustutkimuksissa ei ole todettu erityistä toistuvan altistuksen aiheuttamaa vaaraa ihmisille.

Sikiötoksisuus/teratogeenisuus

Sikiötoksisuus- ja teratogeenisuustutkimuksissa syproteroniasetaatin ei havaittu olevan teratogeeninen, kun sitä annettiin organogeneesin aikana ennen ulkoisten sukupuolielinten kehittymistä. Suurten syproteroniasetaattiannosten käyttö hormoniherkän sukupuolisen eriytymisvaiheen aikana voi johtaa poikasikiöiden feminisoitumiseen. Vastasyntyneillä poikalapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussa syproteroniasetaatille, ei ole havaittu merkkejä feminisaatiosta. Valmisteen käyttö on kuitenkin kontraindisoitu raskauden aikana.

Lisääntymistoksisuus

Valmisteen päivittäinen oraalinen käyttö aiheutti koirasrottien fertiiliteetin inhibition väliaikaisesti, mutta tutkimukset eivät osoittaneet, että Androcur-hoito vahingoittaisi siittiösoluja ja voisi näin aiheuttaa epämuodostumia tai heikentää jälkeläisten hedelmällisyyttä.

Geenitoksisuus ja karsinogeenisuus

Yleisesti hyväksytyillä menetelmillä tehtyjen tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei ole genotoksinen aine. Lisätutkimuksien perusteella se saattaa kuitenkin aiheuttaa rotan ja apinan maksasoluissa ja myös juuri eristetyissä ihmisen maksasoluissa adduktiota DNA:han (ja DNA:n korjausaktiivisuuden lisääntymistä). Koirien maksasoluissa DNA:n adduktiotaso oli erittäin matala.

Tätä DNA-adduktimuodostusta tapahtui, kun solut altistettiin syproteroniasetaatille pitoisuuksina, jotka ovat mahdollisia käytettäessä syproteroniasetaatin suositeltua annostusta. Syproteroniasetaattihoidon todettiin *in vivo* aiheuttavan naarasrotalla paikallisten, mahdollisesti preneoplastisten maksavaurioiden lisääntymistä. Näissä paikallisissa maksavaurioissa todettiin soluentyymien muutoksia. Mutaatioiden esiintyvyys lisääntyi transgeenisissä rotissa, joilla mutaatiokohteena oli bakteerigeeni.

Kliinisen kokemuksen ja epidemiologisten tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei näytä lisäävän maksakasvainten esiintyvyyttä ihmisellä. Myöskään jyräjillä tehdyissä tuumorigeenisuustutkimuksissa syproteroniasetaatilla ei todettu tuumorigeenisia vaikutuksia. Periaatteessa on kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit voivat stimuloida hormoneista riippuvaisten kudosten ja tuumoreiden kasvua.

Saatavilla olevat tiedot eivät aseta esteitä Androcur-valmisteen käytölle ihmisillä, kun valmistetta käytetään hyväksytyjen käyttöaiheiden ja suositellun annostuksen mukaisesti.

Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa suurten annosten on havaittu aiheuttavan lisämunuaisissa kortikoidiyyppisiä vaikutuksia, minkä perusteella niitä saattaa ilmetä myös ihmisillä suurinta hoitoannosta (300 mg/vrk) käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
povidoni
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

50 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Alumiini)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7523

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.12.1977
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:14.4.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2018