

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Androcur 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje: cyproteroni acetat 50 mg

Pomocná látka se známým účinkem: 108,75 mg laktosy v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až slabě nažloutlé tablety na jedné straně s vyraženým symbolem BV v rovnostranném šestiúhelníku, na druhé straně s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- **Indikace u ženy**

Těžké známky androgenizace, např. závažný hirsutismus, těžká androgenní alopecie, často spojená s těžkou formou akné a/nebo seborey

V případě těžkých známek androgenizace (např. závažný hirsutismus, těžká androgenní alopecie, často spojená s těžkou formou akné a/nebo seborey) je cyproteron-acetát indikován, pokud nebylo uspokojivých výsledků dosaženo podáváním nižší dávky léčivých přípravků obsahujících cyproteron nebo jinými léčebnými možnostmi.

- **Indikace u muže**

Potlačení intenzity pohlavního pudu u sexuálních deviací u mužů.

Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty.

Cyproteron-acetát 50 mg je možné použít u mužů k potlačení pohlavního pudu u sexuálních deviací, pokud se jiné způsoby intervence pokládají za nevhodné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Tablety se užívají po jídle a zapíjejí se trochou tekutiny.

Dávkování u ženy

- **Ženy ve fertilním věku**

Žena nesmí užívat Androcur v průběhu těhotenství. Proto je nutné, aby před zahájením léčby bylo těhotenství vyloučeno.

U žen ve fertilním věku se doporučuje zahájit léčbu 1. den cyklu (= 1. den krvácení). Pouze ženy s amenoreou mohou zahájit léčbu kdykoliv. V tom případě je první den léčby považován za první den cyklu a postupuje se podle následujících doporučení.

Užívají se 2 tablety Androcuru 50 mg denně po jídle a zapíjejí tekutinou, a to od 1. do 10. dne cyklu (= po dobu 10 dnů). Navíc užívají ženy přípravek obsahující kombinaci estrogenu a gestagenu, který zajistí kontracepční ochranu a stabilizuje cyklus, např. 1 tabletu přípravku Diane od 1. do 21. dne cyklu denně.

Ženy léčené cyklickou kombinovanou terapií mají dodržovat při užívání přípravku určitou denní dobu.

Po 21 dnech užívání následuje 7denní interval bez léčby, během kterého dojde ke krvácení z vysazení. Přesně za čtyři týdny po zahájení prvního léčebného cyklu - to znamená ve stejný den v týdnu - se pokračuje dalším cyklem kombinované léčby bez ohledu na to, zda krvácení již ustalo či nikoliv.

Po klinickém zlepšení lze snížit denní dávku Androcuru 50 mg v prvních 10 dnech léčby kombinované s Diane na 1 až 1/2 tablety. Postačující může být případně i užívání samotné Diane. Přehodnoťte přínos a riziko léčby Androcurem na začátku menopauzy. Je třeba se vyhnout dlouhodobému užívání (roky) Androcuru (viz bod 4.4.2 Meningeom).

Vynechání krvácení

Pokud nedojde v intervalu bez léčby ke krvácení, léčbu je nutno přerušit do té doby, než bude vyloučeno případné těhotenství.

Vynechání tablet

Ženy dostávající cyklickou kombinovanou léčbu mají dodržovat určitou dobu při užívání tablet. Je-li užití opožděno o více než 12 hodin od doby, kdy je užívána Diane, může být kontracepční ochrana v daném cyklu snížena. Je třeba věnovat pozornost zvláštnímu upozornění týkajícímu se kontracepční spolehlivosti a doporučení v případě zapomenutí užití tablet, které je uvedeno v příslušných informacích přípravku Diane. Pokud se po skončení tohoto cyklu neobjeví krvácení, musí být před začátkem užívání dalšího balení vyloučeno těhotenství.

Zapomenuté tablety Androcuru mohou snížit terapeutickou účinnost a mohou vést k intermenstruačnímu krvácení. Zapomenuté tablety Androcuru mají být vyřazeny (nikdy se nemá užít dvojitá dávka jako náhrada za zapomenuté tablety) a další užívání pokračuje v pravidelnou dobu společně s užíváním tablet Diane.

- Pacientky po menopauze nebo po hysterektomii

Pacientkám v postmenopauze nebo po hysterektomii lze podávat Androcur samotný. Podle závažnosti obtíží se doporučuje dávka 1 až 1/2 tablety Androcuru 50 mg denně po dobu 21 dnů, poté následuje 7denní interval bez léčby.

Dávkování u muže

Maximální denní dávka je 300 mg.

- Potlačení intenzity pohlavního pudu u sexuálních deviací

Léčba se obvykle zahajuje 1 tabletou Androcuru 50 mg 2x denně. Může však být nezbytné zvýšit dávku na 2 tablety 2x denně nebo dokonce na krátkou dobu až na 2 tablety 3x denně. Délku léčby cyproteron-acetátem je třeba stanovit individuálně. Po dosažení uspokojivého výsledku se má účinek léčby udržovat pomocí nejnižší možné dávky. Velmi často stačí 1/2 tablety 2x denně.

Při změně dávky nebo ukončení léčby cyproteron-acetátem se doporučuje měnit dávky postupně. Denní dávka má být snižována o 1 tabletu nebo lépe o 1/2 tablety v intervalech několika týdnů.

Aby byl terapeutický efekt trvalý, je třeba užívat Androcur delší dobu a pokud možno, pod současným psychoterapeutickým dohledem.

- Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty

2 tablety Androcuru 50 mg 2x až 3x denně (= 200 - 300 mg).

Při zlepšení nebo remisi, nesmí být přerušena terapie ani snižována dávka.

Snížení počátečního vzestupu mužských pohlavních hormonů při kombinované léčbě s Gn-RH agonisty:

V úvodu 2 tablety Androcuru 50 mg 2x denně (= 200 mg) samotné po dobu 5 - 7 dnů. Dále 2 tablety Androcuru 50 mg 2x denně (= 200 mg) po dobu 3 - 4 týdnů spolu s Gn-RH agonisty v dávce doporučené držitelem rozhodnutí o registraci (viz souhrn údajů o přípravku Gn-RH agonisty).

Léčba návalů horka u pacientů při kombinované léčbě s Gn-RH analogy nebo pacientů po orchiektomii

1 až 3 tablety Androcuru 50 mg denně (50 – 150 mg) s postupnou titrací dávky až na 2 tablety 3 x denně (300 mg), je-li nutné.

Informace o zvláštních skupinách pacientů

Pediatrická populace

Muži: Podávání přípravku Androcur dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Ženy: Podávání přípravku Androcur je indikováno pouze pacientkám po ukončení puberty. Současné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávkování.

Bezpečnost a účinnost Androcuru nebyly u dětí a dospívajících do 18 let v klinických studiích stanoveny.

Androcur se nemá podávat před ukončením puberty, neboť nelze vyloučit nepříznivý vliv na tělesný růst a dosud nestabilizované endokrinní funkce.

Starší pacienti

Současné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávkování u starších pacientů/pacientek.

Porucha funkce jater

Použití Androcuru u pacientů/pacientek s poruchou funkce jater je kontraindikováno (dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí k normálním hodnotám).

Porucha funkce ledvin

Současné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávkování u pacientů/pacientek s poruchou ledvin.

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace u ženy

- Těhotenství
- Kojení
- Jaterní onemocnění
- Dubinův-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom
- Žloutenka nebo perzistentní pruritus během předchozího těhotenství v anamnéze
- Těhotenský herpes v anamnéze
- Tumory jater současné nebo zjištěné v minulosti
- Kachektizující onemocnění
- Těžká chronická deprese
- Dříve prodělané nebo současné tromboembolické procesy
- Těžký diabetes s cévními změnami
- Srpkovitá anemie
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Meningeom současný nebo zjištěný v anamnéze

Při cyklické kombinované terapii těžkých projevů androgenizace je třeba věnovat pozornost kontraindikacím uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku Diane, přípravku užívanému současně s Androcurem.

Kontraindikace u muže

Potlačení pohlavního pudu u sexuálních deviací u mužů

- Jaterní onemocnění.
- Dubinův-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom
- Tumory jater současné nebo zjištěné v minulosti
- Kachektizující onemocnění
- Těžká chronická deprese
- Současné nebo dříve prodělané tromboembolické procesy
- Těžký diabetes s cévními změnami
- Srpkovitá anemie
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Meningeom současný nebo zjištěný v anamnéze

Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty

- Jaterní onemocnění.
- Dubinův-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom
- Tumory jater současné nebo zjištěné v minulosti (pouze pokud se nejedná o metastázy karcinomu prostaty).
- Kachektizující onemocnění (s výjimkou inoperabilního karcinomu prostaty)
- Těžká chronická deprese
- Současné tromboembolické procesy
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Meningeom současný nebo zjištěný v anamnéze

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Játra

Ženy

U pacientek léčených Androcurem byla pozorována přímá hepatální toxicita zahrnující žloutenku, hepatitidu a jaterní selhání. Při dávkách 100 mg a více byly také hlášeny případy s fatálním koncem. Většina popsáných fatálních případů byli muži s pokročilým karcinomem prostaty. Toxicita je závislá na dávce a rozvíjí se obvykle několik měsíců po zahájení léčby. Jaterní funkční testy je třeba provést před léčbou, v pravidelných intervalech během léčby a dále kdykoliv by se objevily známky jaterní toxicity. Prokáže-li se hepatotoxicita, Androcure musí být vysazen.

Při užívání Androcuru byly popsány benigní i maligní jaterní tumory, které v ojedinělých případech mohou vést k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení.

Pokud se objeví silné bolesti v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení, je třeba zahrnout do diferenciálně diagnostických úvah i tumor jater.

Muži

U pacientů léčených Androcurem byla pozorována přímá hepatální toxicita zahrnující žloutenku, hepatitidu a jaterní selhání. Při dávkách 100 mg a více byly také hlášeny případy s fatálním koncem. Většina popsaných fatálních případů byli muži s pokročilým karcinomem prostaty. Toxicita je závislá na dávce a rozvíjí se obvykle několik měsíců po zahájení léčby. Jaterní funkční testy je třeba provést před léčbou, v pravidelných intervalech během léčby a dále kdykoliv by se objevily známky jaterní toxicity. Prokáže-li se hepatotoxicita, Androcur musí být vysazen, pokud se neprokáže jiná příčina projevů hepatotoxicity, např. metastatické onemocnění. V tomto případě má léčba Androcurem pokračovat, pouze pokud pozorovaný přínos léčby převažuje nad rizikem.

U mužů byly po podání Androcuru popsány velmi vzácně benigní i maligní jaterní změny, které v ojedinělých případech mohou vést k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení.

Pokud se objeví silné bolesti v nadbršíšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšného krvácení, je třeba zahrnout do diferenciálně diagnostických úvah i tumor jater.

Tromboembolické příhody

U pacientů užívajících Androcur byl popsán výskyt tromboembolických příhod, i když příčinná souvislost nebyla dokázána. Pacienti s předchozími arteriálními nebo venózními trombotickými/tromboembolickými onemocněními (např. hluboká žilní trombóza, pulmonální embolie, infarkt myokardu), s cerebrovaskulární příhodou v anamnéze nebo pacienti s pokročilým maligním onemocněním mají vyšší riziko dalších tromboembolických příhod.

U mužských pacientů s inoperabilním karcinomem prostaty, s tromboembolickým procesem v anamnéze, u pacientů, kteří mají srpkovitou anemii nebo diabetes mellitus s cévními změnami, musí být pečlivě posouzen poměr rizika a prospěchu dříve, než je Androcur předepsán.

Anemie

Byl hlášen výskyt anemie během léčby Androcurem u mužů. Proto má být po dobu léčby pravidelně kontrolován červený krevní obraz.

Diabetes mellitus

U pacientů/pacientek, kteří mají diabetes je nutný přísný lékařský dohled, protože potřeba perorálních antidiabetik nebo inzulínu se může během léčby Androcurem měnit (viz bod „Kontraindikace“).

Dušnost

Léčba vysokými dávkami Androcuru může vést k pocitu dušnosti. Diferenciálně diagnosticky je třeba vzít v těchto případech v úvahu stimulující účinek na dýchání známý u progesteronu a syntetických gestagenů, který je doprovázen hypokapnií a kompenzován respirační alkalózou. V těchto případech není léčba nutná.

Adrenokortikální funkce

Během léčby mají být pravidelně kontrolovány adrenokortikální funkce, protože preklinické údaje naznačují možnou supresi vzhledem ke kortikoidům podobnému účinku vysokých dávek Androcuru (viz bod „Předklinické údaje týkající se bezpečnosti“).

Meningeom

V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu, zejména v dávkách 25 mg a vyšších, byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných). Riziko vzniku meningeomu roste se zvyšujícími se kumulativními dávkami cyprotero-acetátu (viz bod 5.1). Vysokých kumulativních dávek může být dosaženo dlouhodobým používáním (několik let) nebo kratší léčbou vysokými denními dávkami.

Pacienti se mají sledovat s ohledem na známky meningeomu v souladu s klinickou praxí. Bude-li u pacienta léčeného přípravkem Androcur diagnostikován meningeom, léčbu přípravkem Androcur a jinými přípravky obsahujícími cyproteron je nutné trvale ukončit (viz bod „Kontraindikace“).

Existují určité důkazy o tom, že riziko vzniku meningeomu se může po skončení léčby cyproteronem snížit.

Další upozornění

Přípravek Androcur 50 mg obsahuje 105,5 mg laktosy v 1 tabletě. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

- **U mužů je třeba vzít v úvahu**

U indikace „snížení pudu u sexuální deviace“, při současném požití alkoholu může dojít díky jeho desinhibujícímu vlivu ke snížení účinku Androcuru tlumícího sexuální pud.

- **U žen je třeba vzít v úvahu**

Před začátkem léčby provést pečlivé celkové i gynekologické vyšetření (včetně vyšetření prsů a cytologického stěru z hrdla děložního). U pacientek ve fertilním věku musí být vyloučeno těhotenství.

Jestliže dojde při kombinované léčbě, ke špinění v průběhu 3 týdnů, ve kterých se tablety užívají, nemělo by se užívání přerušit. Jestliže však dojde k trvalému nebo opakujícímu se krvácení v nepravidelných intervalech, je nutné provést gynekologické vyšetření a vyloučit organickou příčinu.

Vzhledem k nutnosti současného užívání Diane je třeba vzít navíc v úvahu všechny údaje týkající se tohoto přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

I když studie klinických interakcí nebyly provedeny, vzhledem k tomu, že lék je metabolizován cytochromem CYP3A4, se očekává, že ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir a ostatní silné inhibitory CYP3A4 inhibují metabolismus cyproteron-acetátu. Naopak induktory CYP3A4 jako např. rifampicin, fenytoin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou, mohou snižovat hladinu cyproteron-acetátu.

Na základě *in vitro* inhibičních studií je inhibice enzymů cytochromu P450 CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 a 2D6 možná při vysokých terapeutických dávkách cyproteron-acetátu -

100 mg 3krát denně.

Riziko myopatie nebo rhabdomyolýzy spojené s užíváním statinů může být zvýšeno, když se tyto HMG-CoA inhibitory (statiny), které se primárně metabolizují enzymem CYP3A4, podávají současně s vysokými terapeutickými dávkami cyproteron-acetátu, protože se metabolizují stejnou metabolickou cestou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití Androcuru v indikacích určených pro muže je u žen kontraindikováno.

V indikacích určených pro ženy je podávání Androcuru během těhotenství a v období kojení kontraindikováno.

V klinické studii se 6 ženami, které dostávaly jednotlivou perorální dávku 50 mg cyproteron-acetátu, bylo 0,2 % podané dávky vyloučeno do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba upozornit pacienty, jejichž činnost vyžaduje zvýšenou pozornost (např. při řízení motorových vozidel a obsluze strojů), že léčba Androcurem může vést k únavě a snížení bdělosti a může negativně ovlivnit schopnost koncentrace.

4.8 Nežádoucí účinky

Muži:

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky u pacientů užívajících Androcur jsou snížení libida, erektilní dysfunkce a reverzibilní inhibice spermatogeneze.

Nejzávažnější nežádoucí účinky u pacientů užívajících Androcur jsou jaterní toxicita, benigní a maligní jaterní tumory, které mohou vést k nitrobřišnímu krvácení, a tromboembolické příhody.

Frekvence nežádoucích účinků hlášených při užívání Androcuru jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce. Frekvence výskytu jsou definovány takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). Nežádoucí účinky hlášené pouze v postmarketingovém sledování, pro které nelze odhadnout frekvenci, jsou uvedeny pod označením „není známo“.

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené				Meningeom §)*	Benigní a maligní jaterní tumory *)	
Poruchy krve a lymfatického systému						Anemie*)

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti nebo snížení tělesné hmotnosti				
Psychiatrické poruchy	Snížení libida, erektilní dysfunkce	Depresivní nálada Neklid (přechodný)				
Cévní poruchy						Tromboembolické příhody*)**)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dechová tíseň*)				
Gastrointestinální poruchy						Nitrobřišní krvácení*)
Poruchy jater a žlučových cest		Jaterní toxicita včetně žloutenky, hepatitidy, jaterního selhání*)				
Poruchy kůže a podkoží			Vyrážka			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						Osteoporóza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Reverzibilní inhibice spermatogeneze	Gynekomastie				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Návaly horka Pocení				

§) Viz bod „Kontraindikace“

*) Další informace naleznete v bodu 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

***) Kauzální spojitost s Androcurem nebyla stanovena.

U pacientů-mužů je během léčby Androcurem snížen sexuální pud a potence a je potlačena funkce gonád. Tyto změny jsou reverzibilní po ukončení léčby.

Androcur díky svému antiandrogennímu a antigonádotropnímu účinku postupně během několika týdnů snižuje spermatogenezi. Ta se postupně znovu obnoví během několika měsíců po ukončení terapie.

U mužských pacientů může léčba Androcurem vést ke gynekomastii (někdy spojené s dotykovou citlivostí bradavek), která obvykle vymizí po ukončení léčby.

Stejně jako jiná antiandrogenní léčba, může dlouhodobá androgenní deprivace Androcurem u mužů vést k osteoporóze.

V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných) (viz bod 4.4).

Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA (Verze 8.0). Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

Ženy:

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky u pacientek užívajících Androcur jsou špinění, zvýšení tělesné hmotnosti a depresivní nálada.

Nejzávažnější nežádoucí účinky u pacientek užívajících Androcur jsou jaterní toxicita, benigní a maligní jaterní tumory, které mohou vést k nitrobršíšnému krvácení, a tromboembolické příhody.

Frekvence nežádoucích účinků hlášených při užívání Androcuru jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce a jsou založeny na postmarketingových údajích a na celkové zkušenosti s používáním Androcuru tam, kde nelze frekvenci stanovit.

Třídy orgánových systémů (MedDRA)						Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené						Benigní a maligní jaterní tumory *), meningeom [§] *)
Poruchy imunitního systému						Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy						Zvýšení tělesné hmotnosti nebo snížení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy						Depresivní nálada neklid (přechodný, snížení libida, zvýšení libida
Poruchy kůže a podkoží						Vyrážka
Gastrointestinální poruchy						Nitrobršíšné krvácení*)
Poruchy reprodukčního systému a prsu						Inhibice ovulace, napětí prsů, špinění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						Únava
Poruchy jater a žlučových cest						Jaterní toxicita včetně žloutenky, hepatitidy, jaterního selhání*)

Cévní poruchy						Tromboembolické příhody***)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy						Dechová tíseň*)

§) Viz bod „Kontraindikace“

*) Další informace naleznete v bodu „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

**) Kauzální spojitost s Androcurem nebyla stanovena.

U žen je při kombinované léčbě inhibována ovulace, takže vzniká stav neplodnosti.

Vzhledem k nutnosti současného užívání Diane, je třeba věnovat zvláštní pozornost nežádoucím účinkům, které jsou uvedeny v informacích o přípravku Diane.

V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných) (viz bod 4.4).

Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA (Verze 8.0). Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Studie zaměřené na akutní toxicitu po jednorázovém podání prokázaly, že cyproteron-acetát, léčivou látku Androcuru, lze hodnotit jako prakticky netoxický. Riziko akutní intoxikace se neočekává ani tehdy, dojde-li omylem k požití dávky mnohonásobně vyšší, než je dávka terapeutická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiandrogeny (antiandrogeny), ATC kód: G03HA01

Androcur je hormonální přípravek s antiandrogenním účinkem.

U žen jsou příznivě ovlivněny androgen dependentní stavy jako patologický růst ochlupení až do hirsutismu, androgenní alopecie a zvýšená funkce mazových žláz, mající za následek akné a seboreu, a to kompetitivní náhradou za androgeny v cílových orgánech. Redukce koncentrace androgenů, která vyplývá z antigonadotropních vlastností cyproteron-acetátu, má vedlejší terapeutický účinek.

Tyto změny jsou reverzibilní po ukončení léčby.

Během kombinované léčby s Diane je inhibována funkce ovarií.

U mužů dochází během léčby Androcarem k poklesu sexuálního pudu a potence a je inhibována funkce gonád. Tyto změny jsou po ukončení terapie reversibilní. Cyproteron-acetát kompetitivně inhibuje účinek androgenů na androgen-dependentní cílové orgány, např. chrání prostatu před účinkem androgenů tvořených v gonádách a/nebo kůře nadledvin.

Cyproteron-acetát má centrálně inhibiční účinek. Antigonadotropní účinek vede ke snížení syntézy testosteronu v testech a tím ke snížení koncentrace testosteronu v séru.

Antigonadotropní účinek cyproteron-acetátu je vyjádřen také tehdy, je-li kombinován s Gn-RH agonisty. Počáteční vzestup hladiny testosteronu provokovaný látkami ze skupiny Gn-RH agonistů je snížen cyproteron-acetátem.

Příležitostně byla při vyšších dávkách cyproteron-acetátu pozorována tendence k mírnému zvýšení hladin prolaktinu.

Meningeom

Na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortní studie byla zjištěna souvislost mezi cyproteron-acetátem a vznikem meningeomu závisící na kumulativní dávce. Tato studie vychází z údajů francouzského Národního fondu zdravotního pojištění (CNAM) a zahrnovala populaci 253 777 žen užívajících 50–100mg tablety cyproteronu. Srovnávána byla incidence meningeomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií u žen vystavených vysokým dávkám cyproteron-acetátu (kumulativní dávka ≥ 3 g) a u žen, jež byly cyproteron-acetátu vystaveny jen mírně (kumulativní dávka < 3 g). Byl prokázán vztah kumulativní dávka-odpověď.

Kumulativní dávka cyproteron-acetátu	Incidence (paciento-roky)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Mírná expozice (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Expozice ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 až 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 až 60g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
více než 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Hodnoceno na základě věku jako časově závislé proměnné a užívání estrogenu při zařazení

Kumulativní dávka 12 g může odpovídat například jednomu roku léčby dávkou 50 mg denně 20 dní každý měsíc.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je cyproteron-acetát kompletně absorbován v širokém rozmezí dávek. Absolutní biologická dostupnost cyproteron-acetátu je téměř úplná (88 % dávky).

Distribuce

Po požití 50 mg cyproteron-acetátu je dosaženo maximální sérové hladiny asi 140 ng/ml zhruba za 3 hodiny. Potom sérová hladina látky klesá během časového intervalu 24 až 120 hodin s konečným poločasem $43,9 \pm 12,8$ hodin. Celková clearance cyproteron-acetátu ze séra byla stanovena na $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg.

Cyproteron-acetát je takřka výlučně vázán na plazmatický albumin. Asi 3,5 - 4 % z celkové hladiny je přítomno ve volné formě. Protože proteinová vazba je nespecifická, změny v hladině SHBG (sex hormon binding globulin) neovlivní farmakokinetiku cyproteron-acetátu.

Rovnovážný stav

Vzhledem k dlouhému poločasu úplného vyloučení z plazmy (séra) a dennímu podávání, lze očekávat trojnásobnou akumulaci cyproteron-acetátu v séru během opakovaného denního podávání.

Biotransformace

Cyproteron-acetát je metabolizován různými cestami včetně hydroxylace a konjugace. Hlavním metabolitem v lidské plazmě je 15 β -hydroxy derivát. Fáze 1 metabolismu cyproteron-acetátu je z velké části katalyzována enzymem CYP3A4 cytochromu P450.

Eliminace

Určitá část dávky je vyloučena nezměněná žlučí. Většina dávky je však vyloučena ve formě metabolitů močí a žlučí v poměru 3 : 7. Renální a biliární exkrece probíhá s poločasem 1,9 dne. Metabolity jsou z plazmy vylučovány podobnou rychlostí (poločas 1,7 dne).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Embryotoxicita/teratogenicita

Sledování embryotoxicity neprokázalo žádný účinek, který by naznačoval obecný teratogenní potenciál u člověka během fetální organogeneze až do období vývoje zevních pohlavních orgánů. Podávání vysokých dávek cyproteron-acetátu během hormon-senzitivní diferenciacní fáze pohlavních orgánů (zhruba od 45. dne gravidity) vedlo k projevům feminizace plodu mužského pohlaví. U sledovaných novorozenců mužského pohlaví, kteří byli intrauterinně vystaveni vlivu cyproteron-acetátu, však žádné známky feminizace nebyly pozorovány. Těhotenství je však kontraindikací léčby Androcurem.

Reprodukční toxicita

Dočasná inhibice fertility při denním perorálním podáváním samcům potkanů neznámá, že léčba Androcurem vede k poškození spermatozoy, které by bylo příčinou malformací nebo ovlivnilo fertilitu jejich potomstva.

Genotoxicita a kancerogenicita

Uznávané testy první linie zaměřené na genotoxicitu poskytly po provedení s cyproteron-acetátem negativní výsledky. Další testy však prokázaly, že cyproteron-acetát je schopný tvořit DNA addukty (se zvýšenou reparační aktivitou DNA) v jaterních buňkách krysy, opice a v čerstvě izolovaných lidských hepatocytech. Hladina DNA adduktů v jaterních buňkách psů byla extrémně nízká.

Tyto formace DNA adduktů se vyskytovaly již při systémovém vystavení takovým dávkám, které lze očekávat při doporučených dávkovacích režimech cyproteron-acetátu. Jediný následek léčby cyproteron-acetátem in vivo byl zvýšený výskyt fokálních jaterních lézí u samic potkanů - možná pre-neoplastických - ve kterých byly alterovány celulární enzymy a zvýšení frekvence mutací u potkanů nesoucích bakteriální geny jako cíl pro mutace.

Dosavadní klinické zkušenosti a správně vedené epidemiologické studie nepotvrzují zvýšený výskyt jaterních tumorů u lidí. Ani sledování zaměřená na tumorigenicitu cyproteron-acetátu u hlodavců neodhalila známky specifického tumorigenního potenciálu.

Přesto je však třeba mít stále na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst některých hormon-dependentních tkání a tumorů.

Celkem lze shrnout, že dostupné údaje neposkytují žádné důvody, které by bránily použití Androcuru u lidí, je-li léčba prováděna v souladu se stanovenými indikacemi a doporučeným dávkováním.

Experimentální vyšetření prokázala u potkanů a psů po vyšších dávkách účinek na nadledviny podobný účinku kortikoidů, který by mohl znamenat obdobný účinek i u lidí při vyšším dávkování (300 mg / den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Laktosa
Kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Povidon 25

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, krabička

Velikost balení: 20 nebo 50 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 3. 2025

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen

Německo

Od 1. 4. 2025

Advanz Pharma Limited

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent,

Dublin 9, D09 V504

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

34/151/73-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 1. 1974

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 10. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2025