

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Androcur 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg ciproteronacetata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 108,75 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

bele do blede rumene tablete z zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako »BV« v pravilnem šesterokotniku na drugi strani

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Indikacije pri ženskah

- izraziti znaki androgenizacije, npr. zelo hud hirzutizem z od androgenov odvisnim močnim izpadanjem las, ki ju pogosto spremljata hujša seboreja in/ali akne

Indikacije pri moških

- zmanjšanje spolnega nagona pri patološko povečanem spolnem nagonu
- antiandrogeno zdravljenje pri neoperabilnem raku prostate

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

peroralna uporaba

Odmerjanje pri ženskah

Tablete je treba vzeti z nekaj tekočine po jedi.

- **ženske v rodni dobi**

Uporaba zdravila Androcur je kontraindicirana med nosečnostjo. Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti nosečnost.

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenje začne prvi dan ciklusa (prvi dan krvavitve). Samo pri ženskah z amenorejo se lahko začne zdravljenje takoj. V tem primeru se prvi dan zdravljenja šteje kot prvi dan ciklusa, ostala priporočila so enaka.

Od 1. do 10. dne ciklusa (t.j. 10 dni) je treba vzeti dve tableti zdravila Androcur 50 mg na dan. Za zagotovitev zaščite pred zanositvijo in ustalitev mesečnega ciklusa naj ženska sočasno uporablja tudi progestagensko-estrogensko zdravilo, npr. 1 tableto zdravila, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg) na dan od 1. do 21. dne ciklusa.

Bolnica, ki prejema kombinirano ciklično zdravljenje, mora zdravilo vzeti vsak dan ob isti uri.

Po 21 dneh je treba zdravljenje prekiniti za 7 dni. V tem času se pojavi krvavitev. Točno 4 tedne po začetku prvega ciklusa zdravljenja (na isti dan v tednu) naj bolnica začne nov cikel kombiniranega zdravljenja, ne glede na to, ali je krvavitev že končana ali ne.

Po izboljšanju se lahko dnevni odmerek zdravila Androcur 50 mg v prvih 10 dneh kombiniranega zdravljenja z zdravilom, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg), zmanjša na 1 do pol tablete na dan. Včasih zadošča že monoterapija z zdravilom, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg).

Ko boste v menopavzi bo vaš zdravnik ponovno ocenil koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom Androcur

Dolgotrajni uporabi (več let) zdravila Androcur se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4 »Meningiomi (moški in ženske)«).

Izpuščena krvavitev

Če se krvavitev v obdobju, ko bolnica ne jemlje zdravila, ni pojavila, je treba zdravljenje prekiniti. Če je izključena nosečnost, lahko bolnica zdravljenje nadaljuje.

Izpuščena tableta

Bolnica, ki prejema kombinirano zdravljenje za uravnavanje ciklusa, mora zdravilo zaužiti vsak dan ob isti uri. Če je presledek med tabletama, v katerem običajno vzame zdravilo, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg), daljši kot 12 ur, je zaščita pred zanositvijo v tem ciklusu lahko zmanjšana. Upoštevati je treba navodila o uporabi zdravila, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg) (zlasti poglavje o zanesljivosti kontracepcije in priporočila o ravnanju v primeru izpuščenih tablet). Če se po koncu ciklusa zdravljenja krvavitev ni pojavila, je treba pred nadaljevanjem zdravljenja izključiti nosečnost.

Zaradi izpuščene tablete zdravila Androcur se lahko terapevtska učinkovitost zmanjša, zato se lahko pojavijo vmesne krvavitve. Bolnica naj nadaljuje z jemanjem (izpuščene tablete naj ne nadomešča s podvajanjem odmerka) naslednjih tablet ob običajnem času skupaj z zdravilom, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg).

• **pri pomenopavznih ženskah in po histerektomiji**

Pri pomenopavznih ženskah in po histerektomiji se lahko zdravilo Androcur uporablja samostojno. Odmerek je odvisen od resnosti težave; običajno pol do 1 tableta na dan prvih 21 dni, ki jim sledi 7 dni brez jemanja zdravila.

Odmerjanje pri moških

Tablete je treba vzeti z nekaj tekočine po jedi.

Največji dnevni odmerek je 300 mg.

- **za zmanjšanje spolnega nagona pri patološko povečanem spolnem nagonu**

Običajno se zdravljenje začne z 1 tableto zdravila Androcur 50 mg dvakrat na dan. Če je potrebno, se lahko odmerek postopoma poveča na 2 tableti dvakrat na dan ali celo 2 tableti trikrat na dan, vendar le za krajši čas. Zdravljenje je treba nadaljevati z najmanjšim odmerkom, ki še zagotavlja želeni učinek - pogosto le s pol tablete dvakrat na dan. Odmerkov ni dovoljeno zmanjšati ali ukiniti celotnega odmerka naenkrat, ampak postopoma, v presledkih po več tednov, običajno za 1 tableto oziroma še bolje za pol tablete na dan.

Zadovoljiv stalen terapevtski učinek z zdravilom Androcur se doseže le z dolgotrajnim zdravljenjem in če je mogoče, v kombinaciji s psihoterapijo.

- **za antiandrogeno zdravljenje pri neoperabilnem raku prostate**

2 tableti zdravila Androcur 50 mg dvakrat do trikrat na dan (200 do 300 mg)

Po izboljšanju zdravstvenega stanja ali med remisijo se odmerka ne sme zmanjšati niti prekiniti zdravljenja.

- *za zmanjšanje začetnega povečanja koncentracije moških spolnih hormonov med kombiniranim zdravljenjem z agonisti GnRH (GnRH - gonadotropin sproščajoči hormon)*
Začeti je treba z jemanjem 2 tablet zdravila Androcur 50 mg dvakrat na dan (200 mg) 5 do 7 dni, nato pa 3 do 4 tedne nadaljevati z jemanjem 2 tablet zdravila Androcur 50 mg dvakrat na dan (200 mg) sočasno z agonisti GnRH, v odmerku, ki ga priporoča imetnik dovoljenja za promet (glejte navodilo za uporabo za agoniste GnRH).
- *za zdravljenje oblivov vročine pri bolnikih med kombiniranim zdravljenjem z analogi GnRH, ali pri bolnikih po orhidektomiji*
1 do 3 tablete zdravila Androcur 50 mg na dan (50 do 150 mg) s postopnim povečevanjem odmerka do 2 tablet trikrat na dan (300 mg), če je potrebno.

Dodatne informacije za posebne skupine

Otroci in mladostniki

Zdravilo Androcur je namenjeno za uporabo pri ženskah samo po koncu pubertete. Na voljo ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po prilagajanju odmerkov.

Zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti se zdravila Androcur ne priporoča za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let.

Ker ni mogoče izključiti neželenega vpliva zdravila na rast kosti in endokrino delovanje, ki je lahko v tem obdobju še neustaljeno, zdravila Androcur ne smejo jemati mladostniki pred koncem pubertete.

Starejši bolniki

Na voljo ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po prilagajanju odmerkov pri starejših bolnikih.

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila Androcur je kontraindicirana pri bolnikih z jetrnimi boleznimi (t.j. dokler se biokemični jetrni testi ne normalizirajo).

Bolniki z okvaro ledvic

Na voljo ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po prilagajanju odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic.

4.3 Kontraindikacije

4.3.1 Kontraindikacije za ženske

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- nosečnost
- dojenje
- jetrne bolezni
- Dubin-Johnsonov, Rotorjev sindrom
- zlatenica ali trdovratno srbenje med prejšnjimi nosečnostmi
- herpes med nosečnostjo
- jetrni tumorji (tudi v anamnezi)
- bolezni povezane s telesno oslabeledostjo
- huda kronična depresija
- trombembolični zapleti (tudi v anamnezi)
- huda sladkorna bolezen z angiopatijami
- srpastocelična anemija
- meningiom (tudi v anamnezi)

Med kombiniranim cikličnim zdravljenjem znakov hude androgenizacije je treba poleg naštetega upoštevati tudi kontraindikacije in druga opozorila za zdravilo, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg), ki je predpisano v kombinaciji z zdravilom Androcur.

4.3.2 Kontraindikacije za moške

Za zmanjšanje spolnega nagona pri patološko povečanem spolnem nagonu

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- jetrne bolezni
- Dubin-Johnsonov, Rotorjev sindrom
- jetrni tumorji (tudi v anamnezi)
- bolezni povezane s telesno oslabeledostjo
- huda kronična depresija
- trombembolični zapleti (tudi v anamnezi)
- huda sladkorna bolezen z angiopatijami
- srpastocelična anemija
- meningiom (tudi v anamnezi)

Za antiandrogeno zdravljenje pri neoperabilnem raku prostate

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- jetrne bolezni
- Dubin-Johnsonov, Rotorjev sindrom
- jetrni tumorji (tudi v anamnezi), razen če so metastaze raka prostate
- bolezni povezane s telesno oslabeledostjo (razen pri neoperabilnem raku prostate)
- huda kronična depresija
- trombembolični zapleti
- meningiom (tudi v anamnezi)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Meningiomi (moški in ženske)

Pri dolgotrajnem (večletnem) zdravljenju s ciproteronacetatom v odmerkih po 25 mg na dan in več so poročali o pojavu (posameznih ali multiplih) meningiomov. Ko boste v menopavzi bo vaš zdravnik ponovno ocenil koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom Androcur (glejte poglavje 4.2).

Če ima bolnik, ki se zdravi z zdravilom Androcur, meningiom, je treba zdravljenje z zdravilom Androcur prenehati (glejte poglavje 4.3).

Pojav trombembolije

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Androcur, so opisali pojave trombembolije, vendar vzročne povezanosti z zdravilom niso ugotovili. Pri bolnikih s predhodnimi arterijskimi ali venskimi trombotičnimi/trombemboličnimi pojavi (npr. globoko vensko trombozo, pljučno embolijo, miokardnim infarktom), anamnezo cerebrovaskularnih dogodkov ali napredovalimi malignimi boleznimi obstaja večje tveganje za ponovne pojave trombembolije.

Sladkorna bolezen

Bolnike s sladkorno boleznijo je treba skrbno nadzorovati, ker lahko med zdravljenjem z zdravilom Androcur pride do potrebe po spremembi odmerjanja peroralnih antidiabetikov ali insulina (glejte tudi poglavje 4.3).

Težko dihanje

Pri bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki zdravila Androcur, se lahko pojavi občutek težkega dihanja. Diferencialno diagnostično je treba v teh primerih upoštevati tudi za progesteron in sintetične progestagene znan spodbujevalni učinek na dihanje, s sočasno hipokapnijo in kompenzirano respiratorno alkalozo, in za katerega ni potrebno zdravljenje.

Delovanje nadledvičnih žlez

Med zdravljenjem z zdravilom Androcur je treba redno preverjati delovanje nadledvičnih žlez, ker predklinični podatki kažejo na morebitno zavrtje delovanja nadledvičnih žlez zaradi kortikosteroidom podobnih učinkov zdravila Androcur (glejte tudi poglavje 5.3).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Androcur

Ena tableta zdravila Androcur 50 mg tablete vsebuje 108,75 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

• Posebnosti, ki jih je treba upoštevati pri ženskah

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti splošni in ginekološki pregled (vključno s pregledom dojk) ter odvzeti bris materničnega vratu. Nosečnost je potrebno izključiti pri ženskah v rodni dobi.

Jetra

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Androcur, so opazili neposredno toksično delovanje zdravila na jetra (npr. zlatenica, hepatitis in odpoved jeter). Pri odmerkih 100 mg in več so poročali tudi o smrtnih primerih. O večini smrtnih primerov so poročali pri moških z napredovalim rakom prostate. Toksičnost je odvisna od odmerka in se navadno pokaže nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Jetrne teste je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, v enakomernih presledkih med zdravljenjem in ko se pojavijo simptomi ali znaki, ki bi lahko kazali na okvaro jeter. Kadar je okvara jeter potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Androcur prekiniti.

Opažali so benigne in maligne jetrne tumorje, ki so povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve po jemanju zdravila Androcur. Zato je treba pri bolnici, ki ima hude bolečine v zgornjem delu trebuha, povečana jetra ali znake intraabdominalne krvavitve, diferencialno diagnostično upoštevati tudi jetrni tumor.

Kombinirano zdravljenje

Kadar se pri kombiniranem zdravljenju v 3-tedenskem obdobju jemanja tablet pojavijo krvavi madeži, jemanja ni treba prekiniti. Če krvavitev vztraja ali pa se krvavitev ponavlja v neenakih presledkih, je za izključitev morebitne organske bolezni potreben ginekološki pregled.

Kadar je potrebno dodatno jemati zdravilo, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg), je treba upoštevati tudi navodila za uporabo tega zdravila.

- **Posebnosti, ki jih je treba upoštevati pri moških**

Jetra

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Androcur, so opazili neposredno toksično delovanje zdravila na jetra (npr. zlatenica, hepatitis in odpoved jeter). Pri odmerkih 100 mg in več so poročali tudi o smrtnih primerih. O večini smrtnih primerov so poročali pri moških z napredovalim rakom prostate.

Toksičnost je odvisna od odmerka in se navadno pokaže nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Jetrne teste je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, v enakomernih presledkih med zdravljenjem in ko se pojavijo simptomi ali znaki, ki bi lahko kazali na okvaro jeter. Kadar je okvara jeter potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Androcur prekiniti; nadaljevati ga je mogoče, če je okvara jeter posledica drugih vzrokov, npr. metastaz, pa še takrat le, če pričakovana korist opravičuje tveganje.

V zelo redkih primerih so opažali benigne in maligne jetrne tumorje, ki so povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve po jemanju zdravila Androcur. Zato je treba pri bolniku, ki ima hude bolečine v zgornjem delu trebuha, povečana jetra ali znake intraabdominalne krvavitve, diferencialno diagnostično upoštevati tudi jetrni tumor.

Druga stanja

Pri indikaciji "zmanjšanje spolnega nagona pri patološko povečanem spolnem nagonu" se ob pitju alkohola, učinek zdravila Androcur lahko zmanjša.

Pri bolnikih z neoperabilnim rakom prostate ter anamnezo pojava trombombolij, srpastocelično anemijo ali hudo sladkorno boleznijo z žilnimi spremembami je treba pred odločitvijo za zdravljenje z zdravilom Androcur za vsakega bolnika natančno oceniti razmerje tveganja in koristi.

Anemija

Med zdravljenjem z zdravilom Androcur so poročali o pojavu anemije, zato je treba redno preverjati število rdečih krvnih celic.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker pa se ciproteronacetat presnavlja s CYP3A4, je mogoče pričakovati, da bodo njegovo presnovo zavrla ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir in drugi močni zaviralci CYP3A4. Po drugi strani lahko raven ciproteronacetata zmanjšajo induktorji CYP3A4, npr. rifampicin in fenitoin ter pripravki, ki vsebujejo šentjanževko.

Glede na študije zaviralnega učinka *in vitro* je ob velikih terapevtskih odmerkih ciproteronacetata (trikrat po 100 mg na dan) možno zavrtje delovanja encimov CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 in 2D6 citokroma P450.

Presnova nekaterih zaviralcev HMGCoA (statinov), ki se v prvi vrsti presnavljajo s CYP3A4, poteka po isti presnovni poti kot presnova ciproteronacetata. Zato se med sočasnim jemanjem teh zdravil in velikih terapevtskih odmerkov ciproteronacetata lahko poveča tveganje za pojav miopacij ali rabdmiolize, povezano s statini.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Androcur je kontraindicirana med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3).

V študiji, v katero je bilo vključenih 6 žensk, ki so prejele enkratni odmerek po 50 mg ciproteronacetata, se je približno 0,2 % odmerka izločilo v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Androcur lahko povzroči utrujenost, zmanjša reakcijsko hitrost in vpliva na sposobnost koncentracije. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Androcur in katerih delo zahteva zbranost (kot sta vožnja in upravljanje strojev), je treba na to možnost posebej opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki pri ženskah

Pri ženskah, ki so prejemale zdravilo Androcur, so najbolj pogosto poročali o krvavih madežih, povečanju telesne mase in depresiji.

Najresnejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri ženskah, ki so prejemale zdravilo Androcur, so hepatotoksičnost, benigni in maligni jetrni tumorji, ki lahko povzročijo intraabdominalne krvavitve ter trombembolični dogodki.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri ženskah, ki so jemale zdravilo Androcur, so navedeni v spodnji preglednici. Podatki so iz obdobja trženja in iz celotnih izkušenj zdravljenja z zdravilom Androcur, pogostnosti pa ni bilo mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Organski sistem (MedDRA)	Neznana
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	benigni in maligni jetrni tumorji* meningiomi [§] *
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	povečanje ali zmanjšanje telesne mase
Psihiatrične motnje	depresija notranji nemir (prehodno) zmanjšanje libida povečanje libida
Žilne bolezni	trombembolični dogodki* **
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	težko dihanje*
Bolezni prebavil	intraabdominalne krvavitve*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatotoksičnost (vključno z zlatenico, hepatitisom, odpovedjo jeter)*
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj
Motnje reprodukcije in dojk	zaviranje ovulacije občutljive dojke krvavi madeži*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost

[§] Glejte poglavje 4.3.

* Za dodatne informacije glejte poglavje 4.4

** Vzročna povezanost z zdravilom Androcur ni bila potrjena.

Za opis določenega neželenega učinka je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA. Sinonimi ali sorodna stanja niso navedena, vendar pa jih je treba prav tako upoštevati.

Pri dolgotrajnem (večletnem) zdravljenju s ciproteronacetatom v odmerkih po 25 mg na dan in več so poročali o pojavu meningiomov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ker kombinirano zdravljenje preprečuje ovulacijo, povzroči pri ženskah neplodnost.

Kadar je potrebno dodatno jemati zdravilo, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg), je treba upoštevati možnost pojava neželenih učinkov, ki so opisani v navodilu za uporabo tega zdravila.

Neželeni učinki pri moških

Pri moških, ki so prejeli zdravilo Androcur, so najbolj pogosto poročali o zmanjšanju libida, erektilni disfunkciji in reverzibilnem zaviranju spermatogeneze.

Najresnejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri moških, ki so prejeli zdravilo Androcur, so hepatotoksičnost, benigni in maligni jetrni tumorji, ki lahko povzročijo intraabdominalne krvavitve ter trombembolični dogodki.

Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri moških, je navedena v spodnji preglednici. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). Neželeni učinki, ki so bili opisani samo v obdobju trženja in za katere pogostnosti ni bilo mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, so navedeni v stolpcu »Neznana«.

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe					benigni in maligni jetrni tumorji*	meningiomi [§] *
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						anemija*
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivi = vostne reakcije		
Presnovne in prehranske motnje		povečanje ali zmanjšanje telesne mase				
Psihiatrične motnje	zmanjšanje libida in erektilna disfunkcija	depresija notranji nemir (prehodno)				
Žilne bolezni						trombembolični dogodki* **
Bolezni dihal, prsnega koša		težko dihanje*				

in mediastinal= nega prostora						
Bolezni prebavil						intra= abdominalne krvavitve*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hepato= toksičnost (vključno z zlatenico, hepatitisom, odpovedjo jeter)*				
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj			
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva						osteoporoza
Motnje reprodukcije in dojk	reverzi= bilno zaviranje spermatogeneze	gineko= mastija				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost vročinski oblivi znojenje				

§ Glejte poglavje 4.3.

* Za dodatne informacije glejte poglavje 4.4

** Vzročna povezanost z zdravilom Androcur ni bila potrjena.

Za opis določenega neželenega učinka je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA. Sinonimi ali sorodna stanja niso navedena, vendar pa jih je treba prav tako upoštevati.

Pri moških bolnikih se med zdravljenjem z zdravilom Androcur zmanjšata spolna sla in potencia, zavrtlo je tudi delovanje spolnih žlez. Te spremembe so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Zdravilo Androcur zaradi svojega antiandrogenega in antigonadotropnega delovanja v nekaj tednih zavre spermatogenezo, ki pa se postopoma obnovi v nekaj mesecih po prenehanju zdravljenja.

Zdravilo Androcur lahko pri moških povzroči ginekomastijo (ki je včasih povezana z občutljivostjo prsnih bradavic na dotik). Po končanem zdravljenju tudi ginekomastija postopoma nazaduje.

Tako kot pri drugih antiandrogenih zdravilih lahko tudi pri zdravljenju z zdravilom Androcur nastane dolgotrajno pomanjkanje androgenov, ki pri moških povzroči osteoporozo.

Pri dolgotrajnem (večletnem) zdravljenju s ciproteronacetatom v odmerkih po 25 mg na dan in več so poročali o pojavu meningiomov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Študije akutne toksičnosti po enkratnem odmerku zdravila Androcur so pokazale, da je učinkovina ciproteronacetat netoksična in da toksičnost ni pričakovana oz. možna niti v primeru nenamernega zaužitja večkratnega terapevtskega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni; oznaka ATC: G03HA01

Zdravilo Androcur je antiandrogeno hormonsko zdravilo.

Farmakodinamične lastnosti zdravila Androcur pri ženskah

Pri ženskah kompetitivno izpodrivanje androgenov iz ciljnih organov ugodno vpliva na androgeno pogojene motnje, npr. patološko rast dlak in hirsutizem, androgeno alopecijo ter močnejše delovanje žlez lojnic pri aknah in seboreji. Manjša koncentracija androgenov, ki je posledica antigonadotropnega delovanja ciproteronacetata, ima dodaten terapevtski učinek.

Te spremembe so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom, ki vsebuje ciproteronacetat (2 mg) in etinilestradiol (0,035 mg), je delovanje jajčnikov zavrtlo.

Farmakodinamične lastnosti zdravila Androcur pri moških

Zdravilo Androcur pri moških zmanjšuje spolni nagon in spolno moč ter zavira delovanje spolnih žlez. Te spremembe so po končanem zdravljenju reverzibilne. Ciproteronacetat kompetitivno zavira delovanje androgenov v njihovih tarčnih organih in tako ščiti prostato pred učinki androgenov, ki nastajajo v spolnih žlezah in/ali skorji nadledvične žleze.

Ciproteronacetat ima centralen zaviralni učinek. Antigonadotropni učinek zmanjša sintezo testosterona v testisih in s tem tudi raven testosterona v serumu.

Vpliv antigonadotropnega učinka ciproteronacetata je mogoče opaziti v kombinaciji z agonisti GnRH, saj zmanjša začetno povečanje vrednosti testosterona, ki ga sproži ta skupina učinkovin.

Med uporabo velikih odmerkov ciproteronacetata so občasno opažali neznatno povečanje koncentracije prolaktina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem vnosu se ciproteronacetat povsem absorbira ne glede na velikost odmerka.

Absolutna biološka uporabnost ciproteronacetata je skoraj popolna (88 % odmerka).

Porazdelitev

Zaužitje 50 mg ciproteronacetata povzroči največje serumske vrednosti približno 140 ng/ml po treh urah, potem pa serumske vrednosti upadajo 24 do 120 ur z razpolovno dobo $43,9 \pm 12,8$ ur. Celotni očistek ciproteronacetata iz seruma je $0,058 \pm 0,025$ ml/s/kg.

Ciproteronacetat se v plazmi skoraj v celoti veže na albumine, prostega je le okrog 3,5 do 4 %. Ker vezava na beljakovine ni specifična, morebitna sprememba vrednosti spolni hormon vežočega globulina (SHBG – sex hormone binding globulin), ne vpliva na farmakokinetiko ciproteronacetata.

Glede na dolgo razpolovno dobo končnega izločanja iz plazme (seruma) in dnevni vnos učinkovine, se pri ponavljajočih dnevnih odmerkih pričakuje trikrat večje kopičenje ciproteronacetata v serumu.

Presnova/Biotransformacija

Ciproteronacetat se presnavlja po več poteh, tudi s hidrosilacijo in konjugacijo. Njegov glavni presnovek v plazmi je 15β -hidroksiderivat. Prvo fazo presnove ciproteronacetata v glavnem katalizira encim CYP3A4 citokroma P450.

Izločanje

Del odmerka se izloči z žolčem kot nespremenjeno zdravilo, večina pa se ga izloči v obliki presnovkov v seču in žolču v razmerju 3 : 7. Razpolovni čas izločanja skozi ledvice in z žolčem je 1,9 dni. Presnovki se iz plazme izločajo s približno enako razpolovno dobo (1,7 dni).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sistemska toksičnost

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Embriotoksičnost/teratogenost

Študije o embriotoksičnosti ciproteronacetata niso dokazale splošne teratogenosti med zdravljenjem v času plodove organogeneze pred razvojem zunanjih spolovil. Uporaba velikih odmerkov ciproteronacetata v obdobju hormonsko občutljive diferenciacije spolnih organov lahko povzroči feminizacijo moškega ploda. Čeprav pri moških novorojencih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ciproteronacetatu, ni bilo opaziti znakov feminizacije, je nosečnost kljub temu kontraindikacija za zdravljenje z zdravilom Androcur.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Prehodno zavrtje plodnosti pri podganjih samcih, ki jo je povzročilo vsakodnevno jemanje zdravila Androcur, ni pokazalo, da bi to zdravilo povzročilo okvare semenčic, kar bi lahko privedlo do malformacij ali vpliva na plodnost pri potomcih.

Genotoksični potencial in karcinogenost

Priznani osnovni preskusi genotoksičnosti ciproteronacetata so bili negativni, toda nadaljnji preskusi so pokazali, da ciproteronacetat vendarle lahko tvori skupke z DNK (in poveča aktivnost popravljanja

DNK) v podganjih in opičjih jetrnih celicah, pa tudi v sveže izoliranih človeških hepatocitih. V pasjih jetrnih celicah je bila stopnja nastanka skupkov z DNK zelo nizka.

Taki skupki DNK so nastajali pri sistemski izpostavljenosti in jih je mogoče pričakovati tudi med zdravljenjem s priporočenimi odmerki. Ena od posledic zdravljenja s ciproteronacetatom, ugotovljena *in vivo* pri podganjih samičkah, je bila povečana pogostnost žariščnih, verjetno preneoplastičnih okvar jeter s spremenjenimi celičnimi encimi in povečanje mutacij pri podganah z mutacijsko ciljnim bakterijskimi geni.

Dosedanje klinične izkušnje in dobro nadzorovane epidemiološke študije ne kažejo, da bi se pri človeku povečala pogostnost jetrnih tumorjev. Študije na glodavcih, prav tako niso pokazale nikakršnih znakov za specifično tumorogenost ciproteronacetata.

Kljub temu se je treba zavedati, da spolni steroidi lahko spodbudijo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Glede na podatke, ki so na voljo, ni omejitev pri uporabi zdravila Androcur pri človeku, če se uporablja v skladu z navodili za odobrene indikacije in v priporočenih odmerkih.

V eksperimentalnih študijah so pri podganah in psih po uporabi velikih odmerkov ciproteronacetata opazili kortikosteroidnim podobne učinke na nadledvične žleze, zato se med uporabo največjih odmerkov (300 mg/dan) podobni učinki lahko pričakujejo tudi pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon 25 000
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Androcur je v pretisnih omotih iz prosojnega filma, izdelanega iz polivinilklorida, in aluminijaste folije (spodnja površina za vroče lepljenje).

škafila s 50 tabletami (5 x 10 tablet v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00193/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 5. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 1. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.9.2018