

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Androcur 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg ciproteronacetata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 192,0 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 »LA« na obeh straneh zareze ter s pravilnim šesterokotnikom na drugi strani

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

antiandrogeno zdravljenje pri neoperabilnem raku prostate

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

peroralna uporaba

Odmerjanje

1 tableta dvakrat do trikrat na dan (200 do 300 mg). Največji dnevni odmerek je 300 mg.

Tablete je treba jemati z nekaj tekočine po jedi.

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 1 tablete zdravila Androcur 100 mg dvakrat na dan (200 mg) 5 do 7 dni, nato pa 3 do 4 tedne nadaljevati z jemanjem 1 tablete zdravila Androcur 100 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

pol do 1,5 tablete na dan (50 do 150 mg) s postopnim povečevanjem odmerka do 1 tableto trikrat na dan (300 mg), če je potrebno.

Dodatne informacije za posebne skupine

Pediatrična populacija

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

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 (tj. 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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 opazili 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.

Meningiom

O pojavu (posameznih ali več) meningiomov so poročali predvsem v povezavi z uporabo ciproteronacetata v odmerkih 25 mg ali več. Tveganje za pojav meningiomov se poveča s povečevanjem kumulativnih odmerkov ciproteronacetata (glejte poglavje 5.1). Velike kumulativne odmerke se lahko doseže pri dolgotrajni uporabi (več let) ali pri kratkotrajni uporabi velikih dnevnih odmerkov. V skladu s klinično prakso je treba bolnike spremljati glede pojava meningiomov. Če je pri bolniku, zdravljene z zdravilom Androcur diagnosticiran meningiom, je treba zdravljenje z zdravilom Androcur in drugimi zdravili, ki vsebujejo ciproteron, trajno ukiniti (glejte poglavje »Kontraindikacije«).

Obstaja nekaj dokazov, da se lahko tveganje za pojav meningiomov po prekinitvi zdravljenja s ciproteronom zmanjša.

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 infarkt), anamnezo cerebrovaskularnih dogodkov ali napredovalimi malignimi boleznimi obstaja večje tveganje za ponovne pojave trombembolije.

Druga stanja

Pri bolnikih z anamnezo pojava trombembolij, 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.

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 100 mg vsebuje 192,0 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker pa se ciproteronacetat presnavlja s CYP3A4, je mogoče pričakovati, da bodo njegovo presnovo zavrla ketokonazol, itraconazol, 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 HMGCōA (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 miopatij ali rabdomiolize, povezano s statini.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravljenje z zdravilom Androcur 100 mg ni indicirano za ženske.

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 opravljajo delo, pri katerih je potrebna zbranost (kot sta vožnja in upravljanje strojev), je treba na to možnost posebej opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Pri bolnikih, 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 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Androcur, so hepatotoksičnost, benigni in maligni jetrni tumorji, ki lahko povzročijo intraabdominalne krvavitve ter trombembolični dogodki.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v spodnji preglednici.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti: 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				meningiom	benigni in maligni jetrni tumorji*	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						anemija*
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije		
Presnovne in prehranske motnje		povečanje ali zmanjšanje telesne mase				

Psihiatrične motnje	zmanjšanje libida in erektilna disfunkcija	depresija notranji nemir (prehodno)				
Žilne bolezni						trombembo=lični dogodki***
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinal=nega prostora		težko dihanje*				
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	ginekomastija				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost vročinski obliivi znojenje				

* Za dodatne informacije glejte poglavje 4.4

** Vzročna povezanost z zdravilom Androcur ni bila potrjena.

Med zdravljenjem z zdravilom Androcur se zmanjšata spolna sla in potenca, zavrto 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 povzroči osteoporozo.

V povezavi z uporabo ciproteronacetata so poročali o pojavu (posameznih ali več) meningiomov (glejte poglavje 4.4).

Za opis določenega neželenega učinka je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA (verzija 8.0). Sinonimi ali sorodna stanja niso navedena, vendar pa jih je treba prav tako upoštevati.

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 terapijskega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni; oznaka ATC: G03HA01

Zdravilo Androcur je antiandrogeno hormonsko zdravilo.

Zdravilo Androcur 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.

Meningiom

Glede na izsledke francoske epidemiološke kohortne študije so opazili od kumulativnega odmerka odvisno povezavo med ciproteronacetatom in pojavom meningiomov. Ta študija je temeljila na podatkih francoske zdravstvene zavarovalnice (CNAM) in je vključevala populacijo 253.777 žensk, ki so jemale tablete ciproterona v odmerku 50 - 100 mg. Primerjali so pogostnost pojava meningiomov,

zdravljenih kirurško ali z obsevanjem, pri ženskah, ki so bile izpostavljene velikim odmerkom ciproteronacetata (kumulativni odmerek ≥ 3 g), in ženskah, ki so bile malo izpostavljene ciproteronacetatu (kumulativni odmerek < 3 g). Dokazana je bila povezava med kumulativnim odmerkom in odzivom.

Kumulativni odmerek ciproteronacetata	Stopnja incidence (bolnik-let)	HR _{adj} (95-odstotni interval zaupanja) ^a
majhna izpostavljenost (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
izpostavljenost ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
več kot 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

HR_{adj} – prilagojeno razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio)

^a Prilagojeno glede na starost kot časovno odvisno spremenljivko in raven estrogena ob vključitvi

Na primer kumulativni odmerek 12 g lahko ustreza enoletnemu zdravljenju z odmerkom 50 mg/dan 20 dni vsak mesec.

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 100 mg ciproteronacetata povzroči največjo serumsko vrednost približno $239,2 \pm 114,2$ ng/ml po $2,8 \pm 1,1$ urah, potem pa koncentracija upada 24 do 120 ur z razpolovno dobo $42,8 \pm 9,7$ ur. Celotni očistek ciproteronacetata iz seruma je $0,0633 \pm 0,0366$ 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.

Biotransformacija

Ciproteronacetat se presnavlja po več poteh, tudi s hidroksilacijo in konjugacijo. Njegov glavni presnovek v plazmi je 15 β -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.

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 opazali učinke na nadledvične žleze, ki so bili podobni kortikosteroidnim učinkom, 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
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).

škatla 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

ADVANZ PHARMA LIMITED

Unit 17, Northwood House,

Northwood Crescent,

Dublin 9,

D09 V504,

Irska

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

H/93/00193/002

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

15.04.2025