

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Androcur 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje: cyproteroni acetat 100 mg
Pomocná látka se známým účinkem: 192,0 mg laktosy v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta – bílé až slabě nažloutlé podlouhlé tablety, oválného tvaru, na jedné straně půlicí rýha na obou polovinách vyraženo „LA“, na druhé straně vyražen šestiúhelník. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Androgenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Užívá se 1 tableta Androcuru 100 mg dvakrát až třikrát denně (= 200 - 300 mg). Maximální denní dávka je 300 mg.

Tablety se užívají po jídle a zapíjejí trochou tekutiny.

Nedoporučuje se při zlepšení nebo remisi přerušovat terapii nebo snižovat dávku.

- Snižování počátečního vzestupu hladiny androgenů při kombinované léčbě s Gn-RH agonisty:

V úvodu 1 tableta Androcuru 100 mg dvakrát denně (= 200 mg) samotná po dobu 5 - 7 dnů. Dále 1 tableta Androcuru 100 mg dvakrát 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 léčených kombinovanou léčbou s Gn-RH analogy nebo u pacientů po orchiektomii:

½ až 1 ½ tablety Androcuru 100 mg denně (50 – 150 mg) s postupným zvyšováním v případě potřeby až na 1 tabletu třikrát denně (= 300 mg).

Informace o zvláštních skupinách pacientů

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

Současné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávkování u starších pacientů.

Porucha funkce jater

Použití Androcuru u pacientů 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 s poruchou ledvin.

4.3 Kontraindikace

- 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 v anamnéze

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Játra

U pacientů léčených Androcurem byla pozorována přímá hepatální toxicita včetně žloutenky, hepatitidy a jaterního selhání. Při dávkách 100 mg a více byly také hlášeny případy s fatálním koncem. Většina popsanych fatálních případů byli muži s pokročilým karcinomem prostaty. Toxicita je závislá na dávce a rozvíjí se obvykle za několik měsíců po zahájení léčby. Jaterní funkční testy je třeba provést před léčbou, v pravidelných intervalech během léčby a dále v případě jakýchkoliv známek 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, pokud pozorovaný přínos léčby převažuje nad rizikem.

Ve velmi vzácných případech byly po podání Androcuru popsány benigní a maligní jaterní změny, které v ojedinělých případech mohou vést k život ohrožujícímu nitrobršišnému

krvácení. Pokud se objeví silné bolesti v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního 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 pacientů, kteří mají tromboembolický proces v anamnéze, nebo 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. Proto má být po dobu léčby pravidelně kontrolován červený krevní obraz.

Diabetes mellitus

U pacientů, kteří mají diabetes, je nutný přísný lékařský dohled, protože potřeba orálních antidiabetik nebo inzulínu se může během léčby Androcurem měnit.

Dušnost

Vysoké dávky Androcuru mohou 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.

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.

Laktosa

Přípravek Androcur obsahuje 192,0 mg laktosu v 1 tabletě. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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, itrakonazol, 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

Léčba přípravkem Androcur (použití u mužů) není indikována u žen.

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

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 nitrobršíšnému 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 $< 1/10000$) 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*)
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 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

***) Kauzální spojitost s Androcurem nebyla stanovena.

Během léčby Androcurem je snížen sexuální pud a potence a je potlačena funkce gonád. Tyto změny jsou reverzibilní po ukončení léčby.

V důsledku antiandrogenního a antigonadotropního účinku inhibuje Androcur v průběhu několika týdnů spermatogenezi. Ta se postupně znovu obnoví během několika měsíců po ukončení terapie.

Léčba Androcurem může vést ke gynekomastii (někdy spojenou s dotykovou citlivostí bradavek), která obvykle vymizí po vysazení přípravku.

Stejně jako při jiné antiandrogenní léčbě, může dlouhodobá androgenní deprivace Androcurem 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.

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, účinnou látku Androcuru, lze hodnotit jako prakticky netoxický. Riziko akutní intoxikace se neočekává ani při náhodném požití dávky mnohonásobně vyšší, než je dávka terapeutická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Androcur je hormonální přípravek s antiandrogenním účinkem.

Během léčby Androcurem je snížen sexuální pud a potence a je potlačena funkce gonád. Tyto změny jsou reverzibilní po ukončení léčby.

Cyproteron-acetát kompetitivně inhibuje účinek androgenů na androgen dependentní cílové orgány. Chrání například prostatu před vlivem androgenů z gonád a/nebo z kůry nadledvin.

Cyproteron-acetát má centrálně inhibiční účinek. Antigonadotropní účinek vede ke snížení syntézy testosteronu v testes, 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.

Při léčbě vyššími dávkami cyproteron-acetátu byla někdy pozorována tendence k lehkému zvýšení hladiny 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 60 g	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 dávkovém rozmezí. Absolutní biologická dostupnost cyproteron-acetátu je téměř úplná (88 % dávky).

Distribuce

Po požití 100 mg cyproteron-acetátu je dosaženo maximální sérové hladiny asi $239,2 \pm 114,2$ ng/ml zhruba za $2,8 \pm 1,1$ hodiny. Potom sérová hladina látky klesá během časového intervalu 24 až 120 hodin s konečným poločasem $42,8 \pm 9,7$ hodin. Celková clearance cyproteron-acetátu ze séra byla stanovena na $3,8 \pm 2,2$ 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 vazba na proteiny je nespecifická, změny v hladině SHBG (sex hormone binding globulin) neovlivní farmakokinetiku cyproteron-acetátu.

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 15β -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 Předlinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

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

Reprodukční toxicita

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

Genotoxicita a kancerogenita

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 potkanů, opic a v čerstvě izolovaných lidských hepatocytech. Hladina DNA adduktů v jaterních buňkách psů byla extrémně nízká.

Tyto formace DNA adduktů se vyskytovaly i při systémovém vystavení takovým dávkám, které lze očekávat při doporučených dávkovacích režimech cyproteron-acetátu. Jediný *in vivo* následek léčby cyproteron-acetátem byl zvýšený výskyt fokálních jaterních lézí u samic potkanů (možná preneoplastických), ve kterých byly alterovány celulární enzymy a zvýšená frekvence mutací u transgenních potkanů nesoucích bakteriální gen jako cíl mutace.

Dosavadní klinické zkušenosti ani podrobné 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.

Lze shrnout, že dostupné údaje neposkytly žádné důvody proti užití Androcure u lidí, je-li použit v souladu s uvedenou indikací a doporučeným dávkováním.

Experimentální vyšetření prokázala u potkanů a psů po vyšších dávkách účinek na adrenální žlázy 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

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Magnesium-stearát
Povidon 25

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, krabička
Velikost balení: 50 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

34/539/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 11. 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 6. 2020