

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ANDROCUR-50

50 mg, tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tableta obsahuje: Cyproteroni acetat 50 mg

Pomocné látky: 105,5 mg laktosy v 1 tabletě (viz bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 „Seznam pomocných látek“.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Bílé až slabě nažloutlé tablety na jedné straně s vyraženým symbolem BV v rovnostranném šestiúhelníku, na druhé straně s dělicí rýhou. Tablety mohou být děleny na 2 stejné poloviny.

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

- **Indikace u muže**

Potlačení intenzity pohlavního pudu u sexuálních deviací u mužů.

Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Tablety se užívají po jídle a zapíjejí se trochou tekutiny.

4.2.1 Dávkování u ženy

- Ženy v plodném věku

Žena nesmí užívat Androcur-50 v průběhu těhotenství. Proto je nutné, aby před zahájením léčby bylo těhotenství vyloučeno.

U žen v plodném 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 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-35 od 1. do 21. dne cyklu denně.

Ženy léčené cyklickou kombinovanou terapií by měly 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 v prvních 10 dnech léčby kombinované s Diane-35 na 1 až 1/2 tablety. Postačující může být případně i užívání samotné Diane-35.

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 by měly dodržovat určitou dobu při užívání tablet. Je-li užití opožděno o více než 12 hodin od doby, kdy je užívána Diane-35, 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-35. Pokud se po skončení tohoto cyklu neobjeví krvácení, musí být před začátkem užívání dalšího balení vyloučeno těhotenství.

Zapomenuté tablety Androcuru-50 mohou snížit terapeutickou účinnost a mohou vést k intermenstruačnímu krvácení. Zapomenuté tablety Androcuru-50 by měly 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-35.

- Pacientky po menopauze nebo po hysterektomii

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

4.2.2 Dávkování u muže

Maximální denní dávka je 300 mg.

- Potlačení intenzity pohlavního pudu u sexuálních deviací

Léčba se obvykle zahajuje 1 tabletou Androcuru-50 2x denně. Může však být nezbytné zvýšit dávku na 2 tablety 2x denně nebo dokonce na krátkou dobu až na 2 tablety 3x denně. Je-li dosaženo uspokojivého výsledku, je třeba udržet terapeutický efekt s nejnižší možnou dávkou. Velmi často stačí 1/2 tablety 2x denně. Snižování dávky na dávku udržovací nebo vysazení přípravku musí být postupné. Denní dávka by měla být snižována o 1 tabletu nebo lépe o 1/2 tablety v intervalech několika týdnů.

Aby byl terapeutický efekt trvalý, je třeba užívat Androcur-50 delší dobu a, pokud možno, pod současným psychoterapeutickým dohledem.

- Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty

2 tablety Androcuru-50 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 2x denně (= 200 mg) samotné po dobu 5 - 7 dnů. Dále 2 tablety Androcuru-50 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 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

Děti a dospívající

Muži: Podávání přípravku Androcur-50 dětem a dospívajícím mladším 18ti let se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Ženy: Podávání přípravku Androcur-50 je indikováno pouze pacientkám po ukončení puberty. Současné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávkování.

Bezpečnost a účinnost Androcuru nebyla u dětí a dospívajících do 18 let v klinických studiích stanovena.

Androcur-50 by se neměl 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.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití Androcuru-50 u pacientů/pacientek s poruchou funkce jater je kontraindikováno (dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí k normálním hodnotám).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

4.3 Kontraindikace

4.3.1 Kontraindikace u ženy

- Těhotenství
- Kojení
- Jaterní onemocnění
- Dubin-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 anémie
- Přecitlivělost na některou složku Androcuru-50
- Meningiom současný nebo zjištěný v anamnéze

Při cyklické kombinované terapii těžkých projevů androgenizace je třeba věnovat pozornost kontraindikacím uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku Diane-35, přípravku užívanému současně s Androcurem-50.

4.3.2 Kontraindikace u muže

Potlačení pohlavního pudu u sexuálních deviací u mužů

- Jaterní onemocnění.
- Dubin-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 anémie
- Přecitlivělost na některou složku Androcuru-50
- Meningiom současný nebo zjištěný v anamnéze

Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty

- Jaterní onemocnění.
- Dubin-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
- Přecitlivělost na některou složku Androcuru-50
- Meningiom současný nebo zjištěný v anamnéze

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Játra

Ženy

U pacientů léčených Androcurem-50 byla pozorována přímá hepatální toxicita zahrnující žloutenku, hepatitidu a jaterní selhání. Při dávkách 100mg 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, Androcurem-50 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-50 byla pozorována přímá hepatální toxicita zahrnující žloutenku, hepatitidu a jaterní selhání. Při dávkách 100mg 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, Androcurem-50 musí být vysazen, pokud se neprokáže jiná příčina projevů hepatotoxicity, např. metastatické onemocnění. V tomto případě by léčba Androcurem-50 měla 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 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.

Tromboembolické příhody

U pacientů užívajících Androcur-50 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 anémii nebo diabetes mellitus s cévními změnami, musí být pečlivě posouzen poměr rizika a prospěchu dříve, než je Androcur-50 předepsán.

Anémie

Byl hlášen výskyt anémie během léčby Androcurem-50 u mužů. Proto by měl být po dobu léčby pravidelně kontrolován červený krevní obraz.

Diabetes mellitus

U pacientů/pacientek, kteří mají diabetes je nutný přísný lékařský dohled, protože potřeba orálních antidiabetik nebo inzulínu se může během léčby Androcurem-50 měnit (viz bod „Kontraindikace“).

Dušnost

Léčba vysokými dávkami Androcurem-50 může vést k pocitu dušnosti. Diferenciálně diagnosticky je třeba vzít v těchto případech v úvahu stimulační 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 by měly být pravidelně kontrolovány adrenokortikální funkce, protože preklinické údaje naznačují možnou supresi vzhledem ke kortikoidům podobnému účinku vysokých dávek Androcurem-50 (viz bod „Předklinické údaje týkající se bezpečnosti“).

Meningiom

Ve spojitosti s dlouhodobým užíváním (několik let) cyproteron acetátu v dávce 25 mg/den a více byl hlášen výskyt (jednotlivých a mnohočetných) meningiomů. Jestliže je u pacienta léčeného Androcurem-50 diagnostikován meningiom, léčba tímto přípravkem musí být ukončena (viz bod „Kontraindikace“).

Další upozornění

Přípravek Androcur-50 obsahuje 105,5 mg laktosy v 1 tabletě. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy nebo galaktózy by tento přípravek neměli 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-50 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 v plodném 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-35 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, 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 3 krát denně.

Riziko myopatie nebo rabdomyolýzy 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 Těhotenství a kojení

Použití Androcuru-50 v indikacích určených pro muže je u žen kontraindikováno.

V indikacích určených pro ženy je podávání Androcuru-50 během těhotenství a kojení kontraindikováno.

V klinické studii se 6 ženami, které dostávaly jednotlivou orální 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-50 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					Benigní a maligní jaterní tumory *)	Meningiom [§] *)
Poruchy krve a lymfatického systému						Anémie*)
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení hmotnosti nebo snížení 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*)

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
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-50 snížen sexuální pud a potence a je potlačena funkce gonád. Tyto změny jsou reverzibilní po ukončení léčby.

Androcur-50 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-50 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-50 u mužů vést k osteoporóze.

Ve spojitosti s dlouhodobým užíváním (několik let) Androcuru v dávce 25 mg a více byly hlášeny meningiomy (viz bod „Kontraindikace“ a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

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-50 jsou špinění, zvýšení hmotnosti a depresivní nálada.

Nejzávažnější nežádoucí účinky u pacientek užívajících Androcur-50 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)						Frekvence není známá
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené						Benigní a maligní jaterní tumory *), meningiom ^{§)} *)
Poruchy imunitního systému						Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy						Zvýšení hmotnosti nebo snížení hmotnosti
Psychiatrické poruchy						Depresivní nálada neklid (přechodný, snížení libida, zvýšení libida)
Poruchy kůže a podkoží						Vyrážka
Gastrointestinální poruchy						Nitrobřišní 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-35, je třeba věnovat zvláštní pozornost nežádoucím účinkům, které jsou uvedeny v informacích o přípravku Diane-35.

Ve spojitosti s dlouhodobým užíváním (několik let) Androcuru v dávce 25 mg a více byly hlášeny meningiomy (viz bod „Kontraindikace“ a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

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.

4.9 Předávkování

Studie zaměřené na akutní toxicitu po jednorázovém podání prokázaly, že cyproteron acetát, léčivou látku Androcuru-50, 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: antihormony (antiandrogeny), ATC kód: G03HA01

Androcur-50 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-35 je inhibována funkce ovarií.

U mužů dochází během léčby Androcurem-50 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 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.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po orálním 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.

Metabolismus/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 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 diferenační 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-50.

Reprodukční toxicita

Dočasná inhibice fertility při denním perorálním podáváním samcům potkanů neznamená, že léčba Androcurem-50 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-50 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 uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost 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.

Přípravek je nutné uchovávat mimo dosah a dohled dětí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlín, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

34/151/73-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.1.1974 / 27.10.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.9.2011