

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**ANDROCUR DEPOT**  
**300 mg, injekční roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

300 mg cyproteroni acetat v 1 ampuli o obsahu 3 ml

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

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok – čirá nažloutlá, olejovitá tekutina bez částic

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Potlačení pudu u sexuálních deviací u mužů.

Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### *Způsob podání*

Injekce musí být podána velmi pomalu. Androcur Depot je *pouze* pro intramuskulární injekci. Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby nedošlo k intravazální aplikaci.

##### *Dávkování*

##### *Potlačení pudu u sexuálních deviací u mužů*

Obvykle se podává 1 ampule Androcuru Depot hluboko intramuskulárně každých 10 - 14 dní. Jestliže je ve výjimečných případech efekt léčby nedostatečný, mohou být podány 2 ampule každých 10 - 14 dní, nejlépe po jedné ampuli do pravého a levého gluteálního svalu.

Jestliže je terapeutický efekt uspokojivý, je vhodné pokusit se snížit dávku postupným prodlužováním intervalů mezi injekcemi.

Pro stabilizování terapeutického efektu je třeba podávat Androcur Depot delší dobu, pokud možno současně spolu s psychoterapeutickým dohledem.

##### *Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty*

Jedenkrát týdně aplikovat 1 ampuli hluboko intramuskulárně.

Dojde-li ke zlepšení nebo k remisi, nesmí být přerušena terapie ani snižována dávka.

### ***Informace o zvláštních skupinách pacientů***

#### *Děti a dospívající*

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

Androcur Depot nesmí být podáván 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.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Použití Androcuru Depot u pacientů 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 s poruchou ledvin.

## **4.3 Kontraindikace**

### ***Potlačení 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
- tromboembolické procesy současné nebo dříve prodělané
- těžký diabetes s cévními změnami
- srpkovitá anémie
- přecitlivělost na některou složku Androcuru Depot
- 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 Depot
- meningiom současný nebo zjištěný v anamnéze

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### *Játra*

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

Ve velmi vzácných případech byly po podání Androcuru Depot popsány 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 Depot 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 s inoperabilním karcinomem prostaty, kteří mají tromboembolický proces v anamnéze, nebo kteří mají srpkovitou anémii nebo diabetes mellitus s cévními změnami, musí být pečlivě posouzen poměr rizika a prospěchu dříve, než je Androcur Depot předepsán.

### *Anémie*

Byl hlášen výskyt anémie během léčby Androcurem depot. Proto by měl 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 Depot měnit (viz také „Kontraindikace“).

### *Dušnost*

Vysoké dávky Androcuru Depot 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 by měly být pravidelně kontrolovány adrenokortikální funkce, protože preklinické údaje naznačují možnou supresi vzhledem ke kortikoidům podobnému účinku vysokých dávek Androcuru Depot (viz také „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“).

### *Meningiom*

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

### *Další upozornění*

Androcur Depot musí být jako všechny olejové roztoky aplikován výhradně intramuskulárně a velmi pomalu. Pulmonální mikroembolie olejových roztoků může v některých případech vést ke známkám a příznakům jako je kašel, dyspnoe a bolest na hrudi. Mohou být i další známky a příznaky zahrnující vasovagální reakce jako je pocit neklidu, hyperhidróza, závratě, parestézie nebo synkopa. Tyto reakce se mohou vyskytnout během nebo ihned po injekci a jsou reverzibilní. Léčba je obvykle podpůrná, například podání kyslíku.

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Může se změnit potřeba orálních antidiabetik a inzulínu.

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**

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit obsluhovat stroje**

Je třeba upozornit pacienty, jejichž činnost vyžaduje zvýšenou pozornost (např. při řízení motorových vozidel a obsluze strojů), že Androcur Depot může způsobovat únavu 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  $< 1/1000$ ) 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 <sup>§</sup> *)
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						Pulmonální olejová mikroembolie*) Vasovagální reakce*) Tromboembolické příhody**)**)*)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dechová tíseň*)				
Gastrointestinální poruchy						Nitrobršíšné krvácení*)
Poruchy jater a žlučových cest		Jaterní toxicita včetně žloutenky, hepatitidy, jaterního selhání*)				

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 <sup>§</sup> *)
Poruchy krve a lymfatického systému						Anémie*)
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				

<sup>§</sup>) Viz bod „Kontraindikace“

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

\*\*\*) Kauzální spojitost s Androcurem nebyla stanovena.

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

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

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

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

#### 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihormon, antiandrogen, ATC kód: G03HA01

Androcur Depot je hormonální preparát s antiandrogenním účinkem.

Během léčby Androcarem Depot 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.

Během léčby vyššími dávkami cyproteron acetátu bylo příležitostně pozorováno mírné zvýšení hladiny prolaktinu.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### *Absorpce*

Po intramuskulární injekci olejového roztoku se cyproteron acetát pomalu a zcela uvolnil z intramuskulárního depotu. Absolutní biologická dostupnost cyproteron acetátu po i.m. injekci může být označena jako úplná.

#### *Distribuce*

Maximální hladina léku v séru  $180 \pm 54$  ng/ml byla dosažena asi po 2 - 3 dnech. Potom sérová hladina léku klesala s konečným poločasem  $4 \pm 1,1$  dne. Celková clearance cyproteron acetátu ze séra byla stanovena  $2,8 \pm 1,4$  ml/min/kg.

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

Vzhledem k dlouhému poločasu úplného vyloučení z plazmy (séra) a dávkovacímu intervalu 7 dnů, lze očekávat akumulaci cyproteron acetátu v séru během opakovaného podávání. Rovnováhu mezi uvolňováním léku z depotního ložiska a jeho vylučováním lze očekávat asi po 5 týdnech.

#### *Metabolismus/biotransformace*

Cyproteron acetát je metabolizován různými cestami včetně hydroxylace a konjugace. Hlavní metabolit v lidské plazmě je  $15\beta$ -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 stolicí.

### **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

#### ***Reprodukční toxicita***

Dočasná inhibice fertility po denní orální léčbě samců potkanů v žádném případě neznamena, že Androcur Depot vede k poškození spermatozoy, které by bylo příčinou malformací nebo poškození fertility u jejich potomstva.

#### ***Genotoxicita a kancerogenita***

Uznávané testy první linie zaměřené na genotoxicitu poskytly po provedení s cyproteron acetátem negativní výsledky. Přesto však další testy 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 při systémovém vystavení takovým dávkám, které lze očekávat při doporučených dávkovacích režimech cyproteron acetátu. Následek léčby cyproteron acetátem in vivo byl zvýšený výskyt fokálních jaterních lézí u samic potkanů - možná preneoplastických - ve kterých byly alterovány celulórní enzymy a zvýšená mutační frekvence u transgenních potkanů nesoucích bakteriální gen jako cíl pro mutaci.

Klinická zkušenost a dobře provedené epidemiologické studie až dosud neprokázaly zvýšený výskyt hepatálních tumorů u lidí. Specifický tumorigenní potenciál neprokázala ani sledování tumorigenicity cyproteron acetátu u hlodavců.

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

Dostupné údaje neposkytují žádné důvody proti užití Androcuru Depot 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 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**

Ricinový olej na injekci  
Benzyl benzoat

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Odlamovací skleněné ampulky, přířez, krabička

Velikost balení: 3 ampule o objemu 3 ml

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG, Berlín, Německo

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

34/393/91-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

27.12.1991 / 19.9. 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.9.2011