

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Androcur Depot 300 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule o obsahu 3 ml obsahuje cyproteroni acetat 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

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.

Cyproteron-acetát 300 mg/3 ml je možné použít u mužů k potlačení pohlavního pudu u sexuálních deviací, pokud se jiné způsoby intervence pokládají za nevhodné.

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.

Délku léčby cyproteron-acetátem je třeba stanovit individuálně. Po dosažení uspokojivého výsledku se má účinek léčby udržovat pomocí nejnižší možné dávky.

Při změně dávky nebo ukončení léčby cyproteron-acetátem se doporučuje měnit dávky postupně.

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

Pediatrická populace

Podávání přípravku Androcur Depot dětem a dospívajícím mladším 18 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.

Porucha funkce jater

Použití Androcuru Depot 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

Potlačení pudu u sexuálních deviací u mužů

- jaterní onemocnění
- Dubinův-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 anemie
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- meningeom současný nebo zjištěný v anamnéze

Antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty

- 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 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 popsanych 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, Androcurem 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 Androcurem Depot popsány benigní i maligní jaterní změny, které v ojedinělých případech mohou vést k život ohrožujícímu nitrobršnému krvácení. Pokud se objeví silné bolesti v nadbrššku, zvětšení jater nebo známky nitrobršného krvácení, je třeba zahrnout do diferenciálně diagnostických úvah i tumor jater.

Tromboembolické příhody

U pacientů užívajících Androcurem 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 anemii nebo diabetes mellitus s cévními změnami, musí být pečlivě posouzen poměr rizika a prospěchu dříve, než je Androcurem Depot předepsán.

Anemie

Byl hlášen výskyt anemie během léčby Androcurem depot. 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 perorálních antidiabetik nebo inzulinu se může během léčby Androcurem Depot měnit (viz také „Kontraindikace“).

Dušnost

Vysoké dávky Androcurem 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.

Andrenokortikální funkce

Během léčby mají 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“).

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 cyproteron-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 Depot diagnostikován meningeom, léčbu přípravkem Androcur Depot 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.

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, parestezie 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 vzhledem k 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 perorálních antidiabetik a inzulínu.

I když studie klinických interakcí nebyly provedeny, vzhledem k tomu, že přípravek 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 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 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				Meningeom [§]) *)	Benigní a maligní jaterní tumory *)	Meningiom [§])*)
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						Pulmonální olejová mikroembolie*) Vasovagální reakce*) 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 podkožní tkáně			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 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.

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, 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: antiandrogeny, cyproteron

ATC kód: G03HA01

Androcur Depot je hormonální přípravek s antiandrogenním účinkem.

Během léčby Androcurem 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.

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 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 ± 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.

Biotransformace

Cyproteron-acetát je metabolizován různými cestami včetně hydroxylace a konjugace. Hlavní metabolit v lidské plazmě je 15 β -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 perorální léčbě samců potkanů v žádném případě neznamená, 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 celulární 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 tumorigenity 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-benzoát

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 uchování

Při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah 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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

34/393/91-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 12. 1991
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 9. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 6. 2020