CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Androcur, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 50 mg cyproteronu octanu *(Cyproteroni acetas)*.

Substancja pomocnicza: 105,5 mg laktozy w tabletce (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.
Białe lub lekko żółtawe tabletki, z rowkiem po jednej stronie i wytłoczonymi literami „BV” wewnątrz sześciokąta foremnego po drugiej stronie tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania u kobiet
Ciężkie objawy androgenizacji, takie jak wysokiego stopnia nietypowe owłosienie (hirsutyzm), ciężka androgenozależna utrata owłosienia głowy prowadząca ostatecznie do łysiny (wyłysienie androgenowe), często związane z ciężkimi postaciami trądziku i (lub) łojotoku.
W przypadku ciężkich objawów androgenizacji stosowanie cyproteronu octanu w dawce 50 mg jest wskazane, jeśli nie osiągnięto zadowalających wyników leczenia produktami zawierającymi cyproteron w mniejszej dawce lub z zastosowaniem innych opcji leczenia.

Wskazania u mężczyzn
Tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych. W celu zmniejszenia popędu w dewiacjach seksualnych u mężczyzn cyproteronu octan 50 mg można stosować, gdy inne metody uznano za nieodpowiednie.

Leczenie antyandrogenowe w przypadkach nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:
Podanie doustne.
Tabletki należy przyjmować po posiłkach, popijając je niewielką ilością płynu.

Dawkowanie u kobiet

Kobiety ciężarne nie mogą przyjmować produktu Androcur. Dlatego należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem leczenia.
U kobiet w wieku rozrodczym leczenie rozpoczyna się w pierwszym dniu cyklu (tj. pierwszym dniu krwawienia miesiączkowego). Jedynie pacjentki niemiesiączkujące mogą rozpocząć przyjmowanie

produktu natychmiast. W takim przypadku pierwszy dzień leczenia należy uznać za pierwszy dzień cyklu i dalej postępować według normalnych zaleceń.
Dawka dobowa produktu Androcur to 2 tabletki (100 mg) przyjmowane jednorazowo, po posiłku, od 1. do 10. dnia cyklu (tj. przez 10 dni). Dodatkowo w tej grupie kobiet stosuje się produkt zawierający progestagen i estrogen, np. po 1 tabletce produktu Diane-35 na dobę od 1. do 21. dnia cyklu, dzięki czemu zapewnia się niezbędną ochronę antykoncepcyjną i stabilizuje cykl.
Kobiety poddawane skojarzonej terapii cyklicznej (Androcur + Diane-35) powinny przyjmować tabletki codziennie o tej samej porze.
Po 21 dniach przyjmowania tabletek (Diane-35) następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu. W tym czasie występuje krwawienie z odstawienia. Dokładnie po 4 tygodniach od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia, tj. w tym samym dniu tygodnia, rozpoczyna się następny cykl terapii skojarzonej, niezależnie od tego, czy krwawienie ustało, czy nie.
Po uzyskaniu poprawy klinicznej dawkę dobową produktu Androcur można zmniejszyć do 1 lub 1/2 tabletki przez pierwszych 10 dni leczenia skojarzonego z produktem Diane-35. Może się okazać, że wystarczy stosowanie wyłącznie produktu Diane-35. Na początku menopauzy należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia z zastosowaniem produktu Androcur 50. Należy unikać długotrwałego stosowania (kilka lat) produktu Androcur 50 (patrz punkt 4.4 Oponiak).

U pacjentek po menopauzie lub po usunięciu macicy Androcur może być podawany w monoterapii. Zależnie od nasilenia dolegliwości, przeciętna dawka powinna wynosić od 1 do 1/2 tabletki produktu Androcur na dobę przez 21 dni, po czym należy zachować siedmiodniową przerwę w stosowaniu produktu.

Brak wystąpienia krwawienia
Jeżeli w okresie przerwy w stosowaniu tabletek (Diane-35) nie wystąpi krwawienie, lek należy odstawić i należy wykluczyć ciążę przed wznowieniem przyjmowania produktu.

Pominięcie tabletek
Kobiety poddawane cyklicznej terapii skojarzonej (Androcur + Diane-35) powinny przyjmować tabletki codziennie o tej samej porze. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin od czasu kiedy powinno się zażyć tabletkę produktu Diane-35, może dojść do obniżenia skuteczności ochrony antykoncepcyjnej w tym cyklu. Należy zapoznać się z uwagami (zwłaszcza dotyczącymi niezawodności antykoncepcji i zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku pominięcia tabletki) podanymi w informacji na temat stosowania produktu Diane-35. Jeżeli po tym cyklu nie wystąpi krwawienie, przed wznowieniem przyjmowania tabletek należy wykluczyć ciążę.
Pominięcie tabletek produktu Androcur może doprowadzić do obniżenia skuteczności terapeutycznej produktu i może prowadzić do wystąpienia krwawień śródcyklicznych. Należy wyrzucić pominiętą tabletkę produktu Androcur (tzn. nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki) i należy przyjąć następną tabletkę o zwykłej porze razem z produktem Diane-35.

Dawkowanie u mężczyzn:
Maksymalna dawka dobowa to 300 mg.

Tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych
Na ogół leczenie rozpoczyna się od stosowania 1 tabletki produktu Androcur dwa razy na dobę. Może być konieczne zwiększenie dawki do 2 tabletek dwa razy na dobę lub nawet do 2 tabletek trzy razy na dobę przez krótki czas. Czas trwania leczenia cyproteronu octanem należy ustalać indywidualnie u każdego pacjenta. Po osiągnięciu zadowalającego wyniku, działanie terapeutyczne należy podtrzymywać stosując możliwie najmniejszą dawkę. Zmiana dawki lub przerwanie leczenia cyproteronu octanem powinno odbywać się stopniowo. Dość często wystarcza 1/2 tabletki dwa razy na dobę. W tym celu dawkę dobową należy zmniejszać o 1 tabletkę, a najlepiej o 1/2 tabletki, w odstępach co kilka tygodni.
Aby ustabilizować efekt terapeutyczny, konieczne jest przyjmowanie produktu Androcur przez dłuższy czas, w razie możliwości równocześnie prowadząc psychoterapię.

Leczenie antyandrogenowe w przypadku nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego
2 tabletki produktu Androcur od dwóch do trzech razy na dobę (= 200 do 300 mg).

Tabletki należy przyjmować po posiłkach, popijając je niewielką ilością płynu.
Nie należy przerywać leczenia ani zmniejszać dawki po uzyskaniu poprawy lub remisji klinicznej.

- *W celu obniżenia stopnia początkowego zwiększenia stężenia męskich hormonów płciowych w terapii skojarzonej agonistami GnRH*

Początkowo po 2 tabletki produktu Androcur dwa razy na dobę (= 200 mg) w monoterapii przez 5-7 dni, a następnie po 2 tabletki produktu Androcur dwa razy na dobę (= 200 mg) przez 3-4 tygodnie, w skojarzeniu z agonistą GnRH w dawkach zalecanych przez podmiot odpowiedzialny (patrz informacje dotyczące agonistów GnRH)

- *W leczeniu uderzeń gorąca u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej analogami GnRH lub po wykonanej orchidektomii*

1 do 3 tabletek produktu Androcur na dobę (50 do 150 mg) ze stopniowym zwiększaniem dawkowania do 2 tabletek trzy razy na dobę (300 mg) w razie potrzeby.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież
Produkt Androcur jest przeznaczony wyłącznie dla pacjentów po zakończeniu dojrzewania płciowego. Brak danych sugerujących potrzebę dostosowania dawkowania.

Androcur nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Produktu Androcur nie należy stosować przed zakończeniem procesu dojrzewania płciowego, ponieważ nie można wykluczyć jego niekorzystnego wpływu na wzrost kości długich oraz, na jeszcze nieustabilizowane, osie czynności wewnątrzwydzielniczej.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma danych sugerujących potrzebę zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby
Androcur jest przeciwwskazany u pacjentów ze schorzeniami wątroby (do czasu przywrócenia czynności wątroby do wartości uznanych za normę).

Pacjenci z niewydolnością nerek
Nie ma danych sugerujących potrzebę zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

4.3 Przeciwwskazania

U kobiet:
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Androcur;
- ciąża;
- karmienie piersią;
- choroby wątroby;
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotora;
- żółtaczka w wywiadzie lub uporczywy świąd w trakcie poprzedniej ciąży;
- opryszczka ciężarnych w wywiadzie;
- istniejące lub przebyte nowotwory wątroby;
- choroby wyniszczające;
- ciężka, przewlekła depresja;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne lub w wywiadzie;
- ciężka cukrzyca ze zmianami naczyniowymi;

- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
- istniejący bądź przebyty oponiak.

W odniesieniu do leczenia skojarzonego (Androcur + Diane-35), w cyklach, ciężkich objawów androgenizacji należy również zwrócić uwagę na przeciwwskazania zawarte w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego progestagen i estrogen, np. Diane-35 stosowanego w skojarzeniu z produktem Androcur.

U mężczyzn:
Tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą produktu Androcur;
- choroby wątroby;
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotora;
- istniejące lub przebyte nowotwory wątroby;
- choroby wyniszczające;
- ciężka, przewlekła depresja;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne lub w wywiadzie;
- ciężka cukrzyca ze zmianami naczyniowymi;
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
- istniejący bądź przebyty oponiak.

Leczenie antyandrogenowe w przypadku nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą produktu Androcur;
- choroby wątroby;
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotora;
- istniejące lub przebyte nowotwory wątroby (o ile nie są one przerzutami raka gruczołu krokowego);
- choroby wyniszczające (z wyjątkiem nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego);
- ciężka, przewlekła depresja;
- istniejące zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- istniejący bądź przebyty oponiak.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wątroba
U pacjentów leczonych produktem Androcur obserwowano przypadki bezpośredniego toksycznego oddziaływania na wątrobę, w tym żółtaczki, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby. Zgłaszano również przypadki prowadzące do zgonu u pacjentów stosujących Androcur w dawce 100 mg i większej. Większość zgłoszonych przypadków śmiertelnych wystąpiła u mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Toksyczność jest związana z wielkością dawki i na ogół pojawia się po kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Badania czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia, w regularnych odstępach w trakcie leczenia oraz przy każdym pojawieniu się jakichkolwiek objawów podmiotowych lub przedmiotowych sugerujących hepatotoksyczność. W razie potwierdzenia hepatotoksyczności należy odstawić produkt Androcur, chyba że stwierdzone objawy można wyjaśnić obecnością innych czynników, np. przerzutów nowotworowych – wówczas można kontynuować stosowanie produktu Androcur, jeżeli spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem.
Po zastosowaniu produktu Androcur, obserwowano występowanie łagodnych oraz złośliwych nowotworów wątroby (u mężczyzn bardzo rzadko), mogących prowadzić do zagrażającego życiu krwotoku do jamy brzusznej. W razie wystąpienia nasilonych dolegliwości brzusznych, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić potencjalną obecność nowotworu wątroby.

Oponiak
Zgłaszano przypadki oponiaków (pojedynczych i mnogich) związanych ze stosowaniem cyproteronu octanu głównie w dawkach 25 mg i większych. Ryzyko wystąpienia oponiaka zwiększa się wraz ze

zwiększającymi się skumulowanymi dawkami cyproteronu octanu (patrz punkt 5.1). Duże dawki skumulowane można osiągnąć w przypadku długotrwałego (kilkuletniego) stosowania lub krótszego stosowania dużych dawek dobowych. Pacjentów należy monitorować pod kątem oponiaków zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjenta leczonego produktem Androcur wykryto oponiaka, leczenie produktem Androcur i innymi produktami zawierającymi cyproteron należy na stałe przerwać (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).
Istnieją pewne dowody wskazujące na to, że ryzyko oponiaka może zmniejszyć się po przerwaniu leczenia cyproteronu octanem.
Na początku menopauzy należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia z zastosowaniem produktu Androcur 50 (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
U pacjentów stosujących produkt Androcur stwierdzano zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, chociaż nie ustalono związku przyczynowego z tym lekiem. Pacjenci z przebytymi incydentami: żylnych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych (np. zakrzepicą żył głębokich, zatorem tętnicy płucnej, zawałem serca) lub z udarem mózgu w wywiadzie bądź z zaawansowanymi chorobami nowotworowymi są narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia następnych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów z nieoperacyjnym rakiem gruczołu krokowego z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową lub ciężką cukrzycę ze zmianami naczyniowymi, przed przepisaniem produktu Androcur należy przeprowadzić staranną ocenę bilansu korzyści do ryzyka leczenia.

Anemia
U mężczyzn raportowano przypadki anemii podczas stosowania produktu Androcur. Z tego względu należy regularnie kontrolować liczbę krwinek czerwonych.

Cukrzyca
W przypadku pacjentów chorych na cukrzycę konieczna jest ścisła obserwacja lekarska, ponieważ podczas stosowania produktu Androcur może dojść do zmiany zapotrzebowania na doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę (patrz również punkt 4.3).

Duszność
W trakcie stosowania leczenia dużymi dawkami produktu Androcur, może wystąpić uczucie duszności.
W diagnostyce różnicowej należy wówczas uwzględnić znane działanie stymulujące oddychanie wywierane przez progesteron i syntetyczne progestageny, z towarzyszącą hipokapnią i skompensowaną zasadowicą oddechową. Nie uważa się, aby te objawy wymagały leczenia.

Czynność kory nadnerczy
Podczas leczenia należy regularnie kontrolować czynność kory nadnerczy, ponieważ wyniki badań przedklinicznych sugerują możliwość jej osłabienia ze względu na kortykosteroidowe działanie produktu Androcur podawanego w wysokich dawkach (patrz punkt 4.3).

Inne stany
Produkt Androcur zawiera 105,5 mg laktozy w tabletce i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

<u>Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące kobiet</u>
Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić staranne ogólne badanie fizykalne i badanie ginekologiczne (łącznie z badaniem piersi i wymazu cytologicznego z szyjki macicy) oraz należy wykluczyć ciążę.

Leczenie skojarzone

Jeżeli w trakcie leczenia skojarzonego wystąpi plamienie w ciągu 3 tygodni, podczas których przyjmowane są tabletki, nie należy przerywać ich przyjmowania. Jednak, jeżeli uporczywe lub nawracające krwawienia będą występować w nieregularnych odstępach czasu, należy wykonać badanie ginekologiczne w celu wykluczenia choroby organicznej.
Jeżeli chodzi o niezbędne dodatkowe stosowanie produktu Diane-35, należy zwrócić uwagę na wszystkie dane istotne dla tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące mężczyzn
Jednoczesne przyjmowanie produktu Androcur i spożywanie alkoholu, we wskazaniu „tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych", może zmniejszyć skuteczność działania produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono badań interakcji klinicznych, ponieważ cyproteronu octan jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4, można oczekiwać hamowania jego metabolizmu przez ketokonazol, itrakonazol, klotrymazol, rytonawir i inne silne inhibitory tego izoenzymu. Z drugiej strony induktory cytochromu CYP3A4, takie jak np. ryfampicyna, fenytoina i produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), mogą obniżać stężenie cyproteronu octanu.
Na podstawie badań hamowania *in vitro* stwierdzono, że w dużych dawkach 3 razy po 100 mg na dobę octan cyproteronu może hamować izoenzymy CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 i 2D6 cytochromu P450.
Może dochodzić do podwyższenia ryzyka miopatii lub rabdomiolizy w związku ze stosowaniem statyn w przypadku równoczesnego podawania tych inhibitorów HMGCoA (statyn), metabolizowanych przede wszystkim przez izoenzym CYP3A4 z dużymi dawkami terapeutycznymi cyproteronu octanu, ponieważ są one metabolizowane w ramach tego samego szlaku metabolicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Androcur jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży i w trakcie karmienia piersią.
W badaniu z udziałem 6 kobiet, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną 50 mg cyproteronu octanu, 0,2% dawki przeniknęło do mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy zwrócić uwagę pacjentom wykonującym prace wymagające znacznego skupienia uwagi (np. kierowców, operatorów maszyn), że stosowanie produktu Androcur może prowadzić do występowania uczucia nadmiernego zmęczenia i zmniejszenia witalności oraz może upośledzać zdolność koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (ADRs) u pacjentów otrzymujących produkt Androcur należą:
- u mężczyzn: spadek libido, zaburzenia wzwodu oraz odwracalne zahamowanie spermatogenezy
- u kobiet: plamienie miesiączkowe, zwiększenie masy ciała oraz nastroje depresyjne.

Do najcięższych działań niepożądanych (ADRs) występujących u pacjentów otrzymujących produkt Androcur należą: toksyczne działanie na wątrobę, łagodne oraz złośliwe nowotwory wątroby mogące prowadzić do krwotoku do jamy brzusznej oraz zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Częstość występowania działań niepożądanych raportowanych dla produktu Androcur zestawiono w poniższej tabeli. Częstości występowania zdefinowano jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 i < 1/10), niezbyt często (1/1,000 i < 1/100), rzadko (≥ 1/10,000 i < 1/1,000).

Działania niepożądane raportowane wyłącznie po wprowadzeniu produktu na rynek oraz działania, dla których częstości nie można określić, zostały wymienione w kolumnie oznaczonej „częstość nieznana"

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Nowotwory łagodne, złośliwe (i nieokreślone u mężczyzn)				oponiak §), *)	łagodne oraz złośliwe nowotwory wątroby (mężczyźni) *)	łagodne oraz złośliwe nowotwory wątroby (kobiety) *)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						anemia (mężczyźni)*)
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje nadwrażliwości (mężczyźni)		reakcje nadwrażliwości (kobiety)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała (mężczyźni)				zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała (kobiety)
Zaburzenia psychiczne	spadek libido (mężczyźni), zaburzenia wzwodu (mężczyźni)	nastroje depresyjne (mężczyźni), niepokój ruchowy (przejściowo) (mężczyźni)				spadek / wzrost libido (kobiety), nastroje depresyjne (kobiety), niepokój ruchowy (przejściowo) (kobiety)
Zaburzenia naczyniowe						zaburzenia zakrzepowo-zatorowe *) **)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		płytki oddech (mężczyźni)*)				płytki oddech (kobiety) *)
Zaburzenia żołądka i jelit						krwotok do jamy brzusznej *)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		toksyczne działanie na wątrobę, w tym żółtaczka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby (mężczyźni)*)				toksyczne działanie na wątrobę, w tym żółtaczka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, (kobiety)*)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka (mężczy-źni)			wysypka (kobiety)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						osteoporoza (mężczyźni)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	odwracalne zahamowanie spermatoge-nezy (mężczyźni)	ginekomastia (mężczyźni)				zahamowanie owulacji (kobiety), tkliwość piersi (kobiety), plamienie miesiączkowe (kobiety)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie (mężczyźni), uderzenia gorąca (mężczyźni), potliwość (mężczyźni)				zmęczenie (kobiety)

§) Patrz punkt 4.3.

*) Patrz punkt 4.4.

**) Związek przyczynowy z produktem Androcur nie został ustalony.

U kobiet, podczas leczenia skojarzonego dochodzi do zahamowania owulacji, co prowadzi do powstania stanu niepłodności.
Jeżeli chodzi o niezbędne dodatkowe stosowanie produktu Diane-35, należy zapoznać się z uwagami na temat działań niepożądanych zawartymi w informacji na temat tego produktu.

U mężczyzn, w trakcie leczenia produktem Androcur dochodzi do tłumienia popędu seksualnego i potencji oraz zahamowania czynności gonad. Zmiany te są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Produkt Androcur hamuje spermatogenezę w ciągu kilku tygodni stosowania w wyniku działania antyandrogennego i antygonadotropowego. Stopniowy powrót spermatogenezy następuje w ciągu kilku miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku.
U mężczyzn podawanie produktu Androcur może wywoływać ginekomastię (czasem połączoną z tkliwością brodawek sutkowych), która na ogół ustępuje po odstawieniu leku.
Podobnie jak w przypadku innych leków antyandrogenowych, długotrwały stan pozbawienia androgenów, jaki występuje podczas stosowania produktu Androcur może prowadzić do rozwoju osteoporozy u mężczyzn.

Zgłaszano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich), związane ze stosowaniem cyproteronu octanu (patrz punkt 4.4).

Do opisu działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA. Nie wymieniono synonimów ani stanów pokrewnych, jednak należy je również wziąć pod uwagę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach toksyczności ostrej po pojedynczym podaniu produktu wykazano, że cyproteronu octan, substancję czynną produktu Androcur, można zaklasyfikować jako praktycznie nietoksyczny. Nie powinno również istnieć ryzyko ostrego zatrucia po jednorazowym, przypadkowym przyjęciu wielokrotności dawki wymaganej w leczeniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Antyandrogeny
Kod ATC: G03H A01

Androcur jest antyandrogennym lekiem hormonalnym.
U kobiet stwierdza się korzystny wpływ leku na stany zależne od androgenów, takie jak patologiczny porost włosów w hirsutyzmie, łysienie androgenne i nasilenie czynności gruczołów łojowych w przebiegu trądziku i łojotoku w wyniku kompetycyjnego wypierania androgenów z narządów docelowych. Dodatkowe działanie terapeutyczne ma obniżenie stężenia androgenów, które wynika z antygonadotropowych właściwości cyproteronu octanu.
Zmiany te są odwracalne po odstawieniu leku.
W trakcie leczenia skojarzonego z produktem Diane-35 dochodzi do zahamowania czynności jajników.
U mężczyzn podczas leczenia produktem Androcur dochodzi do tłumienia popędu seksualnego i potencji oraz zahamowania czynności gonad. Zmiany te są odwracalne po odstawieniu leku.
Cyproteronu octan hamuje kompetycyjnie wpływ androgenów na zależne od nich narządy docelowe, np. chroni gruczoł krokowy przed działaniem androgenów pochodzących z gonad i (lub) kory nadnerczy.

Cyproteronu octan wywiera centralne działanie hamujące. Jego działanie antygonadotropowe prowadzi do zmniejszenia syntezy testosteronu w jądrach, a w związku z tym do zmniejszenia stężenia testosteronu we krwi.
Działanie antygonadotropowe cyproteronu octanu uzyskuje się również wtedy, gdy substancję tę kojarzy się z agonistami GnRH. Cyproteronu octan powoduje zmniejszenie początkowego wzrostu stężenia testosteronu wywoływanego przez tę grupę substancji.
Podczas stosowania dużych dawek cyproteronu octanu obserwowano niekiedy niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny.

Oponiak
Na podstawie wyników francuskiego, epidemiologicznego badania kohortowego zaobserwowano zależność między skumulowaną dawką cyproteronu octanu i występowaniem oponiaka. Badanie opierało się na danych francuskiego, narodowego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (CNAM) i obejmowało populację 253 777 kobiet stosujących 50 100 mg cyproteronu octanu w postaci tabletek. Częstość występowania oponiaków leczonych chirurgicznie lub z zastosowaniem radioterapii porównano u kobiet narażonych na duże dawki cyproteronu octanu (dawka skumulowana ≥3 g) i kobiet narażonych w mniejszym stopniu na cyproteronu octan (dawka skumulowana <3 g). Wykazano związek między skumulowaną dawką a występowaniem oponiaka.

Skumulowana dawka cyproteronu octanu	**Współczynnik częstości (pacjentolata)**	**HR_{kor} (95% CI)[a]**
Niewielka ekspozycja (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Ekspozycja ≥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]
ponad 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

[a] Skorygowany w oparciu o wiek jako zmienną zależną od czasu i estrogen w chwili włączenia.

Na przykład skumulowana dawka 12 g może odpowiadać rocznemu leczeniu z zastosowaniem dawki 50 mg/dobę przez 20 dni każdego miesiąca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Cyproteronu octan wchłania się całkowicie po podaniu doustnym w szerokim zakresie dawek. Całkowita biodostępność cyproteronu octanu wynosi 88% dawki.

Dystrybucja
Przyjęcie 50 mg cyproteronu octanu prowadzi do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu w wysokości około 140 ng/ml po około 3 godzinach. Następnie stwierdzano zmniejszenie stężenia leku w osoczu w okresie od 24 do 120 godzin, z terminalnym okresem półtrwania wynoszącym 43,9 ± 12,8 godz. Ustalono, że całkowity klirens cyproteronu octanu wynosi 3,5 ± 1,5 ml/min/kg.
Cyproteronu octan jest prawie wyłącznie związany z albuminami osocza. Około 3,5 do 4% całkowitej dawki leku występuje w postaci niezwiązanej. Ze względu na to, że wiązanie z białkami jest nieswoiste, zmiany stężenia SHBG (globuliny wiążącej hormony płciowe) nie wpływają na farmakokinetykę octanu cyproteronu.
Ze względu na długi okres półtrwania fazy dystrybucji terminalnej z osocza (surowicy) oraz dobowe przyjmowanie leku, może dochodzić do kumulacji cyproteronu octanu w surowicy ze współczynnikiem około 3 w trakcie wielokrotnego, codziennego podawania.

Metabolizm/ Biotransformacja
Cyproteronu octan jest metabolizowany za pośrednictwem różnych szlaków metabolicznych, w tym na drodze hydroksylacji i koniugacji. Głównym metabolitem w osoczu jest jego 15ß-

hydroksypochodna. Pierwsza faza przemian metabolicznych cyproteronu octanu jest przede wszystkim katalizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450.

Wydalanie
Pewna część podanej dawki ulega wydaleniu w postaci niezmienionej z żółcią. Większość dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem i z żółcią w stosunku 3:7. Ustalono, że okres połowicznej eliminacji przez nerki i z żółcią wynosi 1,9 doby. Metabolity były eliminowane z osocza z podobną szybkością (okres półtrwania: 1,7 doby).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność układowa
Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Embriotoksyczność/teratogenność
W badaniach nad embriotoksycznością nie stwierdzono zmian teratogennych po leczeniu w trakcie organogenezy przed rozwojem zewnętrznych narządów płciowych. Podawanie większych dawek cyproteronu octanu w hormonowrażliwej fazie różnicowania się narządów płciowych może być przyczyną objawów feminizacji u płodów płci męskiej. Badania noworodków płci męskiej, które w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego były narażone na działanie cyproteronu octanu, nie wykazały jednak objawów feminizacji. Niemniej jednak stosowanie produktu Androcur w ciąży jest przeciwwskazane.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Przemijające zahamowanie płodności samców szczurów wywołane przez doustne podawanie produktu raz na dobę nie wskazywało na to, aby stosowanie produktu Androcur prowadziło do uszkodzenia plemników, które mogłoby doprowadzić do wystąpienia wad wrodzonych lub pogorszenia płodności u potomstwa.

Genotoksyczność i rakotwórczość
Najczęściej stosowane testy służące do oceny genotoksyczności dały wynik negatywny dla cyproteronu octanu. Jednakże w kolejnych testach wykazano, że w wyizolowanych komórkach wątroby szczurów i małp, jak również świeżo izolowanych hepatocytach ludzkich cyproteronu octan powodował powstanie połączeń typu pomostowego (adduktów) w strukturze DNA (jednocześnie zwiększając aktywność naprawczą DNA). Liczba powstałych połączeń typu pomostowego (adduktów) w strukturze DNA w komórkach wątroby psów była bardzo niska.
Do powstawania adduktów DNA dochodziło przy ekspozycji, jakiej można się spodziewać w przypadku zalecanego schematu dawkowania cyproteronu octanu. W warunkach *in vivo* po zastosowaniu cyproteronu octanu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania ogniskowych, potencjalnie przednowotworowych, zmian w wątrobie samic szczurów, polegających na zmianie enzymów komórkowych, jak również odnotowano zwiększoną częstość mutacji u transgenicznych szczurów, będących nosicielami genów bakteryjnych jako celów mutacji.

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i odpowiednio przeprowadzone badania epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonej częstości występowania nowotworów wątroby u człowieka. Badania dotyczące rakotwórczości cyproteronu octanu u gryzoni nie wykazały specyficznych właściwości rakotwórczych. Jednakże, należy pamiętać o tym, że hormony płciowe mogą pobudzać wzrost niektórych tkanek i nowotworów hormonozależnych.
W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że duże dawki leku wywierają podobny do działania kortykosteroidów wpływ na nadnercza u szczurów i psów, co może wskazywać na możliwość wystąpienia podobnych efektów u ludzi otrzymujących największe dopuszczalne dawki leku (300 mg/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K 25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
10 tabletek w blistrze.
2 lub 5 blistrów w pudełku tekturowym.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

502/Z
R/2221

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.1979 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO