

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Androcur 50 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg ciproteronacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 108,75 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do blijedo žute tablete s urezom na jednoj strani i oznakom „BV“ u pravilnom šesterokutu na drugoj strani tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- **Indikacije u muškaraca:**

Smanjenje nagona kod seksualnih devijacija u muškaraca.
Antiandrogena terapija pri neoperabilnom karcinomu prostate.

Za smanjenje nagona kod seksualnih devijacija u muškaraca, ciproteronacetat od 50 mg može se primijeniti kad se druge opcije smatraju neprikladnima.

- **Indikacije u žena:**

Teški znakovi androgenizacije, primjerice vrlo teški hirzutizam, teška androgena alopecija, često praćena teškim oblikom akni i / ili seboreje.

Za teške znakove androgenizacije, ciproteronacetat od 50 mg indiciran je kad nisu postignuti zadovoljavajući rezultati primjenom lijekova koji sadrže niže doze ciproterona ili drugim opcijama liječenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

- **Doziranje u muškaraca:**

Najveća dnevna doza može biti 300 mg.

Smanjenje nagona kod seksualnih devijacija u muškaraca

Općenito, liječenje treba započeti s 1 tabletom (50 mg) lijeka Androcur dvaput na dan (=100 mg). Možda će biti potrebno povećati dozu na 2 tablete jačine 50 mg dvaput na dan (=200 mg), ili čak 2 tablete triput na dan (=300 mg) tijekom kraćeg razdoblja.

Trajanje liječenja ciproteronacetatom mora se definirati za svakog pojedinačnog bolesnika. Kad se postigne zadovoljavajući rezultat, terapijski učinak treba održavati primjenom najniže moguće doze. Prilikom mijenjanja doze ili kod prekida primjene ciproteronacetata, potrebno je postupno snižavati dozu. Često je dovoljno pola tablete, tj. 25 mg dvaput dnevno (=50 mg). Dnevnu dozu je potrebno smanjivati za jednu (=50 mg) ili bolje za pola tablete (=25 mg) dnevno, u razdobljima od nekoliko tjedana.

Da bi se stabilizirao terapijski učinak, potrebno je uzimati Androcur tijekom duljeg razdoblja te, ukoliko je moguće, uz istodobno provođenje psihoterapijskog liječenja.

Antiandrogena terapija pri neoperabilnom karcinomu prostate

2 tablete jačine 50 mg lijeka Androcur dva do tri puta dnevno (=200 – 300 mg).

Nakon poboljšanja ili remisije ne smije se prekidati liječenje niti smanjivati dozu.

- *Smanjenje početnog povećanja muških spolnih hormona u kombiniranom liječenju s agonistima hormona koji oslobađaju gonadotropine (GnRH agonisti)*

U početku 2 tablete jačine 50 mg lijeka Androcur dvaput dnevno (=200 mg) u trajanju od 5 do 7 dana, a nakon toga 2 tablete jačine 50 mg lijeka Androcur dvaput dnevno (=200 mg) zajedno s LH-RH-agonistom u dozi što ju je odredio proizvođač u trajanju od 3 do 4 tjedna.

- *Terapija navale vrućine u bolesnika koji se liječe analozima hormona koji oslobađaju gonadotropine (GnRH analozi) ili koji su imali orhidektomiju*

1-3 tablete jačine 50 mg lijeka Androcur dnevno (=50 – 150 mg) s povećanjem doze sve do 2 tablete jačine 50 mg tri puta dnevno (=300 mg) ukoliko je potrebno.

- **Doziranje u žena**

Žene u reproduktivnoj dobi

Trudnice ne smiju uzimati Androcur. Prije početka terapije, trudnoća se mora isključiti. Žene u reproduktivnoj dobi započinju terapiju prvoga dana ciklusa (prvi dan krvarenja). Samo žene s amenorejom mogu započeti terapiju odmah. U tom slučaju prvi dan liječenja treba smatrati prvim danom ciklusa te slijediti upute kao obično.

Dnevno treba uzeti 2 tablete lijeka Androcur jačine 50 mg s nešto tekućine nakon jela od prvoga do desetoga dana ciklusa (10 dana). Dodatno, žene uzimaju i lijek koji sadrži progestagen i estrogen, primjerice od 1. do 21. dana ciklusa po jednu tabletu lijeka iz skupine kombiniranih

oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen, kako bi se osigurala potrebna kontracepcijska zaštita i stabilizirao ciklus.

Žene koje primaju cikličku kombiniranu terapiju moraju uzimati tablete u određeno doba dana.

Nakon 21 dana uzimanja tableta slijedi stanica od 7 dana, tijekom koje dolazi do krvarenja. Točno 4 tjedna nakon početka liječenja, istog dana u tjednu, započinje sljedeći ciklus kombiniranog liječenja neovisno o tome da li je krvarenje prestalo ili ne.

Nakon kliničkoga poboljšanja dnevna doza lijeka Androcur tijekom prvih 10 dana kombiniranog liječenja s lijekom iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen može se smanjiti na jednu (50 mg) do pola tablete (25 mg). Moguće je i da lijek iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen obložene tablete bude dovoljna terapija.

Potrebno je ponovno procijeniti korist i rizik liječenja lijekom Androcur na početku menopauze. Dugotrajna primjena (više godina) lijeka Androcur mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.4 Meningeom).

Propušteno krvarenje

Ukoliko ne dođe do krvarenja u stanci od 7 dana, potrebno je prekinuti liječenje te isključiti trudnoću prije nastavka uzimanja tableta.

Propuštene tablete

Žene koje uzimaju cikličku kombiniranu terapiju trebaju uzimati tablete u određeno doba dana. Ukoliko dođe do propusta i prođe više od 12 sati od uobičajenoga vremena uzimanja, kontracepcijska zaštita u tom ciklusu može biti smanjena. Potrebno je posvetiti posebnu pozornost specijalnim uputama (posebice o pouzdanosti kontracepcije i uputama u slučaju propuštenih tableta) u Sažetku opisa svojstava lijeka za lijek iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen. Ukoliko ne dođe do krvarenja nakon toga ciklusa, prije nastavka uzimanja tableta treba isključiti trudnoću.

Propuštanje uzimanja Androcur tableta može smanjiti terapijsku učinkovitost i dovesti do intermenstrualnih krvarenja. Propuštene tablete treba zanemariti (ne treba uzimati dvostruku dozu kako bi se nadoknadile propuštene tablete) te nastaviti s uzimanjem u redovito vrijeme zajedno s lijekom iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen.

Bolesnice u postmenopauzi ili s histerektomijom

U bolesnica u postmenopauzi ili koje su imale histerektomiju, Androcur se može primjenjivati sam. Ovisno o težini bolesti, prosječna doza treba biti od jedne do pola tablete (=25-50 mg) lijeka Androcur jednom dnevno tijekom 21 dana, nakon čega slijedi 7 dana stanke u kojoj se tablete ne uzimaju.

• **Dodatne informacije za posebne grupe bolesnika**

Djeca i adolescenti

Podaci iz kliničkih ispitivanja o sigurnosti i učinkovitosti lijeka Androcur kod djece i mladih nisu dostupni.

Androcur se ne smije upotrebljavati prije završetka puberteta zbog neželjenog učinka na rast i još uvijek nezrele endokrine regulacije.

U muške djece i adolescenata ne preporučuje se upotreba lijeka Androcur u dobi ispod 18 godina zbog nedostataka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

U ženske djece i adolescenata Androcur se smije primjenjivati tek nakon završetka puberteta. Ne postoje podaci koji bi upućivali na potrebu za prilagodbom doze.

Stariji bolesnici/ bolesnice

Nema podataka koji bi upućivali na potrebu za prilagodbom doze kod starijih bolesnika/ bolesnica.

Bolesnici/ bolesnice s oštećenjem funkcije jetre

Upotreba lijeka Androcur kontraindicirana je kod bolesnika/ bolesnica s bolešću jetre (npr. dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate u normalu).

Bolesnici/ bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

Nema podataka koji bi upućivali na potrebu za prilagodbom doze kod bolesnika/ bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega.

Način primjene

Kroz usta. Tablete se moraju uzimati s nešto tekućine nakon jela.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikacije u muškaraca

Kod liječenja smanjenja nagona kod seksualnih devijacija u muškaraca

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- bolesti jetre
- Dubin–Johnsonov sindrom, Rotorov sindrom
- postojeći tumori jetre ili tumori jetre u povijesti bolesti
- postojeći meningeom ili meningeom u povijesti bolesti
- teške iscrpljujuće bolesti
- teška kronična depresija
- prethodni ili postojeći tromboembolijski procesi
- teška šećerna bolest s promjenama na krvožilnom sustavu
- anemija srpastih stanica.

Kod antiandrogene terapije pri neoperabilnom karcinomu prostate

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Bolesti jetre
- Dubin–Johnsonov sindrom, Rotorov sindrom
- postojeći tumori jetre ili tumori jetre u povijesti bolesti (osim kada je tumor jetre metastaza karcinoma prostate)
- postojeći meningeom ili meningeom u povijesti bolesti
- teške iscrpljujuće bolesti (uz iznimku neoperabilnog karcinoma prostate)

- teška kronična depresija
- prethodni tromboembolijski procesi.

Kontraindikacije u žena

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- trudnoća, dojenje
- bolesti jetre
- Dubin–Johnsonov sindrom, Rotorov sindrom
- žutica ili stalan svrbež tijekom prethodne trudnoće, trudnički herpes u anamnezi
- postojeći tumori jetre ili tumori jetre u povijesti bolesti
- postojeći meningeom ili meningeom u povijesti bolesti
- teške iscrpljujuće bolesti
- teška kronična depresija
- prethodni ili postojeći tromboembolijski procesi
- teška šećerna bolest s promjenama na krvožilnom sustavu
- anemija srpastih stanica.

U slučaju cikličke kombinirane terapije teških znakova androgenizacije, pozornost treba posvetiti i svim kontraindikacijama navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen koji se u tom slučaju uzima u kombinaciji s Androcur 50 mg tabletama.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod muškaraca i žena

Meningeom

Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i multiplih) povezana s primjenom ciproteronacetata, ponajprije pri dozama od 25 mg i višim. Rizik od meningeoma povećava se s povećanjem kumulativne doze ciproteronacetata (vidjeti dio 5.1). Visoke kumulativne doze mogu se postići kod dugotrajne upotrebe (nekoliko godina) ili nakon kratkotrajnije primjene visokih dnevnih doza. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave meningeoma u skladu s kliničkom praksom. Ako se bolesniku koji uzima lijek Androcur dijagnosticira meningeom, liječenje lijekom Androcur i drugim lijekovima koji sadrže ciproteron mora se trajno prekinuti (vidjeti dio „Kontraindikacije“).

Neki dokazi upućuju na to da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida liječenja ciproteronom.

Potrebno je ponovno procijeniti korist i rizik liječenja lijekom Androcur na početku menopauze (vidjeti dio 4.2).

Šećerna bolest

Potreban je strogi medicinski nadzor ako bolesnik ima šećernu bolest zato što se potreba za oralnim antidijabeticima ili inzulinom može promijeniti za vrijeme liječenja lijekom Androcur (vidjeti dio 4.3.).

Adrenokortikalna funkcija

Tijekom liječenja je potrebno redovito provjeravati adrenokortikalnu funkciju jer pretklinički podaci upućuju na moguću supresiju zbog učinka lijeka Androcur koji je sličan učinku kortikosteroida (vidjeti dio 5.3.).

Nedostatak zraka

Osjećaj nedostatka zraka može se pojaviti kod liječenja visokim dozama lijeka Androcur. U takovom se slučaju u diferencijalnu dijagnozu treba uključiti stimulirajući učinak progesterona i sintetskog progestagena što se očituje hipokapnijom i kompenziranom respiratornom alkalozom, a što ne zahtijeva liječenje.

Jetra

Neposredna toksičnost za jetru, koja uključuje žuticu, hepatitis i zatajenje jetre, opažena je u bolesnika koji su liječeni lijekom Androcur. Pri dozama od 100 mg i višim, zabilježeni su također i slučajevi sa smrtnim ishodom. Najviše zabilježenih smrtnih slučajeva bilo je u muškaraca s uznapredovalim karcinomom prostate. Toksičnost je povezana s dozom i obično se javlja nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Testove funkcije jetre potrebno je napraviti prije početka liječenja, u redovitim intervalima tijekom liječenja te u slučaju kada se jave simptomi ili znakovi koji ukazuju na razvoj hepatotoksičnosti. Ukoliko se hepatotoksičnost potvrdi, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Androcur (muškarci i žene), osim ako se hepatotoksičnost ne može objasniti drugim uzrokom, primjerice metastatskom bolesti (muškarci), kada liječenje lijekom Androcur može nastaviti samo ako procijenjena korist nadmašuje rizik.

U vrlo rijetkim slučajevima, nakon primjene lijeka Androcur zapaženi su benigni i maligni tumori jetre koji mogu dovesti do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Ukoliko se jave jaki bolovi u gornjem dijelu abdomena, dođe do povećanja jetre ili se jave znakovi krvarenja u abdomenu, u diferencijalu dijagnozu treba uključiti tumor jetre.

Tromboembolijski događaji

Tromboembolijski događaji opaženi su kod bolesnika koji su primjenjivali Androcur, iako uzročna veza nije dokazana. Bolesnici s prethodnim trombotičkim ili tromboembolijskim događajima (npr. dubokom venskom trombozom, plućnom embolijom, infarktomiokarda), sa cerebrovaskularnim događajima u anamnezi ili s uznapredovalom malignom bolešću imaju povećan rizik za ponovne tromboembolijske događaje.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Kod muškaraca

Kod bolesnika s neoperabilnim karcinomom prostate koji u anamnezi imaju tromboembolijske procese ili boluju od anemije srpastih stanica ili teškog oblika dijabetesa s promjenama na krvnim žilama, potrebna je pažljiva procjena odnosa rizika i koristi u svakom pojedinačnom slučaju prije primjene lijeka Androcur.

Anemija

Prilikom liječenja lijekom Androcur zapažena je pojava anemije. Stoga je potrebna redovita kontrola broja crvenih krvnih stanica.

Druge okolnosti

U indikaciji „smanjenje nagona kod seksualnih devijacija u muškaraca“, učinak na smanjenje nagona lijeka Androcur može biti smanjen pod utjecajem alkohola.

Kod žena

Kombinirano liječenje

Ako se za vrijeme kombiniranog liječenja pojavi sukrvavi iscjedak iz rodnice u trajanju do 3 tjedna, ne treba prestati s njihovom primjenom. Ipak, ukoliko tijekom kombiniranog liječenja dođe do pojave stalnog ili periodičnoga krvarenja u neredovitim intervalima, mora se napraviti ginekološki pregled kako bi se isključile organske bolesti.

U slučaju potrebe kombiniranog liječenja s lijekom iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen treba posvetiti pozornost svim podacima koji se odnose na taj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Iako ispitivanja o kliničkim interakcijama nisu provedena, budući da se ovaj lijek metabolizira putem CYP3A4, može se očekivati da će snažni inhibitori CYP3A4, kao što su ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir i drugi, inhibirati metabolizam ciproteronacetata. Nasuprot tome, induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, fenitoin i proizvodi koji sadrže gospinu travu, mogu smanjiti razinu ciproteronacetata.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, inhibicija enzima sustava citokroma P450 CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 i 2D6 moguća je pri visokim terapijskim dozama ciproteronacetata od 3 x 100 mg dnevno.

Rizik za pojavu miopatije ili rabdomiolize povezane s primjenom statina, može biti povećan kad se inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini), koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4, primjenjuju istodobno s visokim dozama ciproteronacetata, s obzirom da koriste isti metabolički put.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Androcur tijekom trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Primjena lijeka Androcur tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U istraživanju na 6 dojilja koje su primile jednu oralnu dozu od 50 mg ciproteronacetata, 0,2 % te doze izlučeno je u mlijeku.

Plodnost

Muškarci

Nakon nekoliko tjedana liječenja, Androcur inhibira spermatogenezu što je posljedica antiandrogenog i antigonadotropnog djelovanja. Spermatogeneza se postupno oporavlja kroz nekoliko mjeseci po prestanku liječenja.

Žene

Pri kombiniranom liječenju s lijekovima iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4), ovulacija je inhibirana te ne može doći do trudnoće.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Androcur može izazvati nuspojave kao što su umor, iscrpljenost te smanjena sposobnost koncentracije. Stoga se bolesnike mora upozoriti o mogućem utjecaju nuspojava na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Kod muškaraca

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod bolesnika koji su uzimali Androcur su smanjen libido, erekcijska disfunkcija i reverzibilna inhibicija spermatogeneze.

Najozbiljnije nuspojave kod bolesnika koji su uzimali Androcur su hepatotoksičnost, benigni i maligni tumori jetre koji mogu dovesti do krvarenja u abdomen i tromboembolijski događaji.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost prijavljenih nuspojava kod primjene lijeka Androcur prikazana je u donjoj tablici.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko (< 10000). Nuspojave koje su uočene samo za vrijeme praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i one za koje se učestalost nije mogla utvrditi navedene su pod „nepoznato“.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine (uključujući ciste i polipe)				Meningeom ^s	Benigni i maligni tumori jetre*	
Poremećaji krvi i limfnog sustava						Anemija*
Poremećaji imunološkog sustava				Reakcija preosjetljivosti		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje ili smanjenje tjelesne težine				
Psijatrijski poremećaji	Smanjen libido Erekcijska disfunkcija	Depresivno raspoloženje Nemir (privremeno)				
Krvožilni poremećaji						Tromboembolijski događaji*, **
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i		Nedostatak daha*				

sredoprjsja						
Poremećaji probavnog sustava						Krvarenje u abdomen*
Poremećaji jetre i žuči		Hepatotoksičnost, uključujući žuticu, hepatitis, zatajenje jetre*				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva						Osteoporoza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Reverzibilna inhibicija spermatogeneze	Ginekomastija				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Valovi vrućine Znojenje				

[§]Vidjeti dio 4.3., * Za dodatne informacije vidjeti dio 4.4., **Uzročno posljedična veza s lijekom Androcur nije dokazana.

Opis odabranih nuspojava

Kod liječenja lijekom Androcur, spolni nagon i moć su smanjeni, te je inhibirana funkcija spolnih žlijezda.

Nakon nekoliko tjedana liječenja, Androcur inhibira spermatogenezu što je posljedica antiandrogenog i antigonadotropnog djelovanja. Spermatogeneza se postupno oporavlja kroz nekoliko mjeseci po prestanku liječenja.

Androcur može dovesti do ginekomastije (ponekad u kombinaciji s osjetljivošću bradavice na dodir) što se obično povlači nakon prestanka uzimanja lijeka.

Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i multiplih) povezana s primjenom ciproteronacetata (vidjeti dio 4.4).

Kod žena

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod bolesnica koje su uzimale Androcur su sukrvavi iscjedak iz rodnice, povećanje tjelesne težine i depresivno raspoloženje.

Najozbiljnije nuspojave kod bolesnica koji su uzimale Androcur su hepatotoksičnost, benigni i maligni tumori jetre koji mogu dovesti do krvarenja u abdomen i tromboembolijski događaji.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene kod primjene lijeka Androcur prikazane su u donjoj tablici, a temelje se na podacima prikupljenima nakon stavljanja lijeka u promet i na kumulativnom iskustvu s lijekom Androcur, a za koje učestalost pojavljivanja nije mogla biti utvrđena:

Organskih sustav	Rijetko	Nepoznato
Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Meningeomi	Benigni i maligni tumori jetre*,
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcija preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povišena ili snižena tjelesna težina
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje, nemir (prolazno), smanjen libido, pojačan libido
Krvožilni poremećaji		Tromboembolijski događaji*, **
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Nedostatak zraka*
Poremećaji probavnog sustava		Krvarenje u abdomen*
Poremećaji jetre i žuči		Hepatotoksičnost, žutica, hepatitis, zatajenje jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Inhibicija ovulacije, osjetljivost dojki, sukrvavi iscjedak iz rodnice
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor

^sVidjeti dio 4.3., * Za dodatne informacije vidjeti dio 4.4., **Uzročno posljedična veza s lijekom Androcur nije dokazana.

Ovulacija je inhibirana kod kombiniranog liječenja, tako da se javlja stanje neplodnosti.

Ukoliko je kombinirano liječenje s lijekom iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen neophodno, potrebno je obratiti pozornost na nuspojave sadržane u sažetku opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i multiplih) povezana s primjenom ciproteronacetata (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Ispitivanja akutne toksičnosti nakon primjene jedne doze pokazala su da se ciproteronacetat, djelatna tvar lijeka Androcur, može klasificirati kao praktično netoksičan. Rizik za akutnu intoksikaciju ne očekuje se niti nakon jednokratnog nehotičnog uzimanja više doza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; Antiandrogeni, čisti, ATK oznaka: G03HA01

Muškarci

Tijekom terapije lijekom Androcur, u muškaraca je smanjena potencija i seksualni nagon te je inhibirana funkcija gonada. Te su promjene reverzibilne nakon prestanka terapije. Ciproteronacetat kompetitivno inhibira utjecaj androgena na ciljne organe, primjerice štiti prostatu od utjecaja androgena koji potječu iz gonada i / ili srži nadbubrežne žlijezde.

Ciproteronacetat ima centralni inhibitorni učinak. Antigonadotropni učinak dovodi do smanjenja stvaranja testosterona u testisima i dodatno, do redukcije serumske koncentracije testosterona.

Antigonadotropni učinak ciproteronacetata se također vrši u kombinaciji s agonistima hormona koji oslobađaju gonadotropin. Početno povećanje testosterona koju izazove ova grupa tvari, smanjuje se pod utjecajem ciproteronacetata.

Kod primjene većih doza ciproteronacetata uočena je povremena sklonost manjem povećanju razine prolaktina.

Žene

Na stanja ovisna o androgenima, kao što su hirzutizam, ali i alopecija ovisna o androgenima te povećana funkcija lojnih žlijezda s aknama i seborejom, povoljan je utjecaj kompetitivnog istiskivanja androgena na ciljnim organima. Smanjenje koncentracije androgena kao posljedica antigonadotropnog svojstva ciproteronacetata ima dodatan terapijski učinak.

Te su promjene reverzibilne nakon prestanka terapije.

Tijekom istodobnog liječenja s lijekom iz skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrži antiandrogen i estrogen, funkcija jajnika je inhibirana.

Muškarci i žene

Meningeom

Na temelju rezultata epidemiološkog kohortnog ispitivanja, provedenog u Francuskoj, opažena je povezanost između ciproteronacetata i meningeoma ovisna o kumulativnoj dozi. To se ispitivanje temeljilo na podacima Zavoda za zdravstveno osiguranje Francuske (CNAM) i uključilo je populaciju od 253 777 žena koje su uzimale tablete ciproterona u dozama od 50 – 100 mg. Incidencija kirurški ili radioterapijom liječenih meningeoma uspoređena je između žena izloženih visokim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza ≥ 3 g) i žena koje su bile izložene manjim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza < 3 g). Dokazan je odnos kumulativne doze i odgovora.

Kumulativna doza ciproteronacetata	Stopa incidencije (u bolesnik-godinama)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Blaga izloženost (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Izloženost ≥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]
Više od 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) prilagođen na temelju godina kao varijable ovisne o vremenu i vrijednosti estrogena pri uključenju.

Kumulativna doza od primjerice 12 g može odgovarati jednogodišnjem liječenju dozom od 50 mg na dan tijekom 20 dana svakog mjeseca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ciproteronacetat se potpuno apsorbira u široku spektru doza.

Apsolutna bioraspoloživost ciproteronacetata iznosi 88%.

Distribucija

Nakon primjene 50 mg ciproteronacetata maksimum razine u serumu od 140 ng/ml postiže se za otprilike 3 sata. Nakon toga, razine lijeka u serumu smanjuju se obično u vremenskom intervalu od 24 do 120 sati s konačnim poluvremenom eliminacije od $43,9 \pm 12,8$ sati. Potpuni klirens ciproteronacetata iz seruma iznosi $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg.

Ciproteronacetat je gotovo isključivo vezan za plazmatski albumin. Otprilike 3,5 - 4 % njegove ukupne količine prisutno je u nevezanom stanju. Vezanje na proteine je nespecifično te stoga promjene razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG) ne utječu na farmakokinetiku ciproteronacetata.

Sudeći prema dugom poluvremenu eliminacije, pri dnevnom unosu se može očekivati otprilike faktor 3 nakupljanja ciproteronacetata u serumu tijekom terapijskoga ciklusa.

Biotransformacija

Ciproteronacetat se metabolizira različitim mehanizmima, uključujući hidroksilaciju i konjugaciju. Glavni metabolit u ljudskoj plazmi je 15-β-hidroksi derivat. U fazi 1 metabolizma, ciproteronacetat najvećim je dijelom kataliziran putem citokrom P450 enzima CYP3A4.

Eliminacija

Dio unesene doze izlučuje se nepromijenjen u žuči. Najveći dio doze izlučuje se u obliku metabolita putem urina i žuči u omjeru 3 : 7. Izlučivanje putem bubrega i žuči odvija se s poluvremenom eliminacije od 1,9 dana. Metaboliti iz plazme eliminiraju se u sličnom odnosu (poluvrijeme eliminacije je 1,7 dana).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

Pretklinički podaci iz standardnih ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene primjene nisu pokazali poseban rizik za ljude.

Eksperimentalna ispitivanja dovela su do učinaka sličnih kortikoidima u nadbubrežnoj žlijezdi štakora i pasa nakon primjene viših doza, što bi moglo upućivati na slične učinke u ljudi pri najvišim dozama (300 mg/dan).

Genotoksičnost i karcinogenost

Priznati testovi genotoksičnosti prve linije dali su negativne rezultate kada su se provodili s ciproteronacetatom. Ipak, dodatni testovi pokazali su da je ciproteronacetat sposoban stvarati kovalentne veze s molekulom DNA (uz povećanje aktivnosti mehanizama popravka DNA molekule) u stanicama jetre štakora i majmuna te u svježe izoliranim humanim hepatocitima, dok u stanicama jetre psa opisani učinak nije otkriven.

Stvaranje navedene kovalentne veze s molekulom DNA pojavilo se pri izloženostima za koje se može očekivati da odgovaraju preporučenim režimima doziranja ciproteronacetata u ljudi. *In vivo* posljedice terapije ciproteronacetatom bile su povećano pojavljivanje žarišnih, možda preneoplastičnih lezija na jetri ženki štakora u kojima su stanični enzimi izmijenjeni te povećana učestalost mutacija u transgenih štakora koji nose bakterijski gen kao cilj mutacije. Klinički značaj ovih nalaza trenutno nije jasan.

U dugotrajnim studijama karcinogenosti ciproteronacetata u štakora nađena je povećana incidencija karcinoma pri visokim dozama koje su istovremeno uzrokovale i toksičnost jetre, a premašivale su maksimalne doze u ljudi. Daljnja ispitivanjima na glodavcima pri nižim, nehepatotoksičnim dozama pokazala su benigne proliferacije jetre slične učincima koji su opisani za druge steroidne hormone. Međutim, treba imati na umu da spolni hormoni mogu potaknuti rast pojedinih hormonski ovisnih tkiva i tumora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
škrob, kukuruzni
povidon 25
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 PVC/Al blister pakiranja s po 10 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-843981106

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26.06.1984./ 03.02.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11.09.2020.