

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Androcur 50 mg tablets

Андрокур 50 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 50 mg ципротерон ацетат (cyproterone acetate) в една таблетка Андрокур.

Помощни вещества: монохидратна лактоза, царевично нишесте, повидон 25, колоидален безводен силиций, магнезиев стеарат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

4.1.1 Показания при жени

Тежки явления на андрогенизиране, например: много тежък хирзутизъм, тежка андрогенна алоpecia, често придружени от тежки форми на акне и/или себорея.

4.1.2 Показания при мъже

Потискане на либидото при сексуални отклонения.

Антиандрогенно лечение на неоперабилен карцином на простатата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Дозиране при жени

• Жени в детеродна възраст

Бременните жени не трябва да употребяват Андрокур. Преди започване на лечението е необходимо да се изключи евентуална бременност.

При жени в детеродна възраст лечението започва от първия ден на цикъла (първия ден на кървене).

Само жените с аменорея могат да започнат лечението веднага. В такъв случай денят, в който започва лечението, се счита за първи ден на цикъла и по-нататък се спазват следните препоръки.

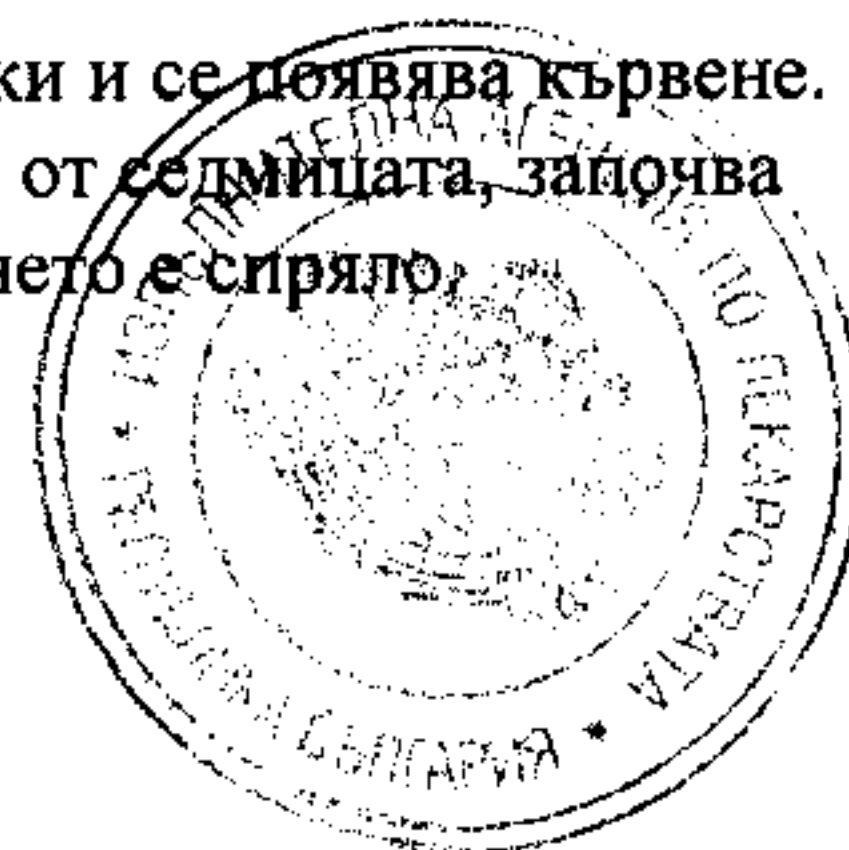
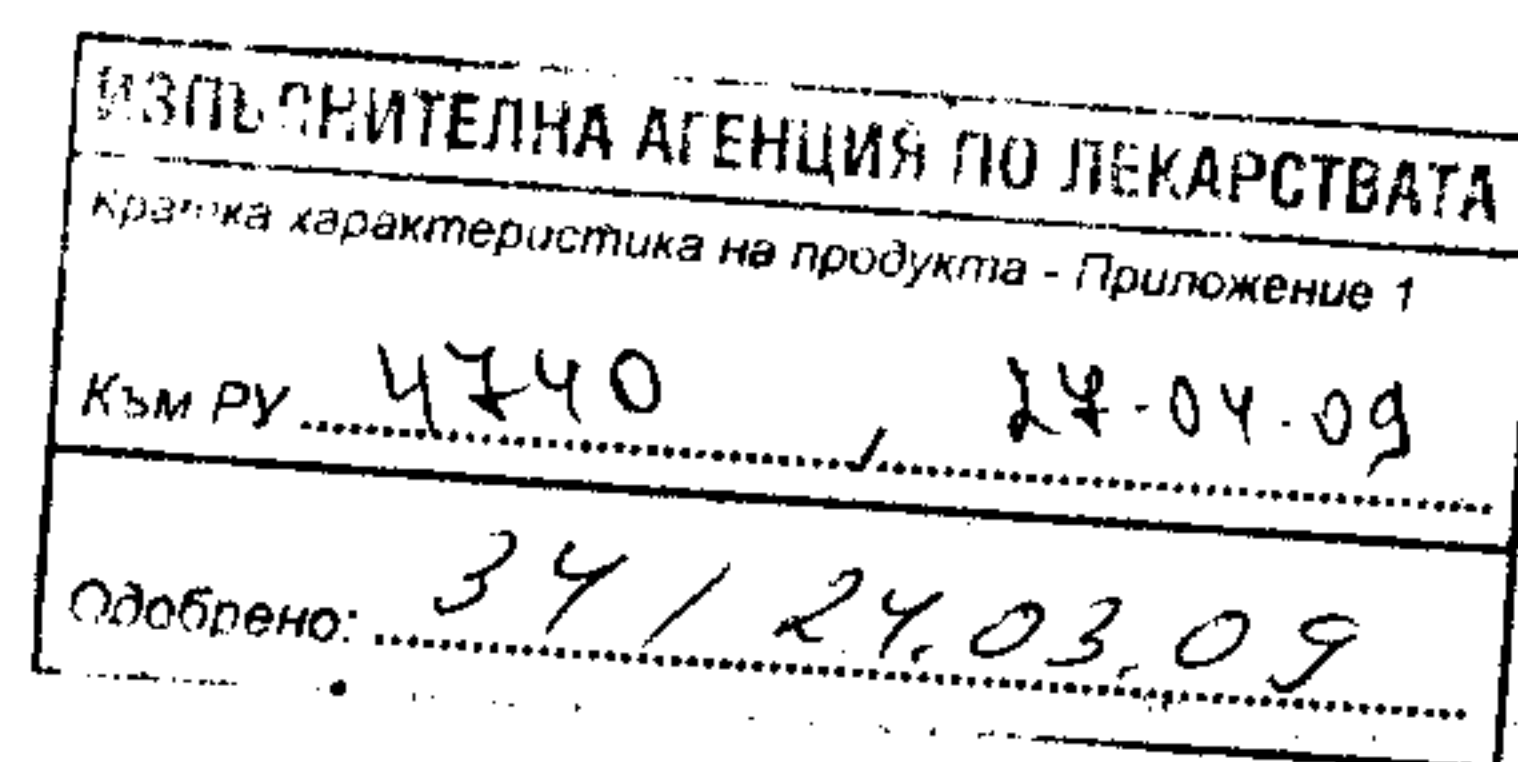
От 1-ия до 10-ия ден на цикъла (10 дни) се приемат с малко течност след ядене по 2 таблетки

Андрокур дневно. Освен това се приема лекарствен продукт, съдържащ прогестоген и естроген, напр. от 1-ия до 21-ия ден на цикъла по 1 таблетка Диане35 дневно, за да се получи необходимата контрацептивна защита и да се стабилизира цикъла.

Жените, които са на циклично комбинирано лечение трябва да приемат таблетката в определено време на деня.

След 21 дни следва 7 дневен период, по време на който не се приемат таблетки и се появява кървене.

Точно 4 седмици след началото на първия цикъл на лечение, т.е. в същия ден от седмицата, започва следващият цикличен курс на комбинирано лечение, независимо дали кървенето е спряло.



След настъпване на клинично подобрене, дневната доза Андрокур 50 mg може да се намали до 1 или ½ таблетка в първите 10 дни на комбинираното с Диане 35 лечение. Възможна е и монотерапия с Диане 35.

Липсващо кървене

Ако не се появи кървене през свободния от прием на лекарства интервал, лечението трябва да се преустанови и да се изключи бременност преди да се поднови отново.

Пропускане на таблетки

Жените, които са на циклично комбинирано лечение трябва да приемат таблетката в определено време на деня. Ако приемът се забави с повече от 12 часа от времето, в което тя обикновено приема таблетката Диане 35, контрацептивното действие може да се намали през този цикъл. Специално внимание на това е обърнато в продуктовата информация на Диане 35 (контрацептивна надеждност и препоръки при пропусната таблетка). Ако не се появи кървене през този цикъл, лечението трябва да се преустанови и да се изключи бременност преди да се поднови отново.

Пропускането на таблетки Андрокур може да намали терапевтичната ефективност и да доведе до интерменструално кървене. Не е необходимо да се приема двойна доза при пропускане на таблетки Андрокур и приемът трябва да продължи в обичайното време заедно с Диане 35.

- **Пациентки в менопауза или хистеректомирани**

При пациентки в менопауза или хистеректомирани Андрокур може да се приема самостоятелно. В зависимост от тежестта на оплакванията средната доза трябва да бъде 1 до ½ таблетка Андрокур 50 mg дневно в продължение на 21 дни, последвани от 7 – дневен свободен от прием на таблетки интервал.

4.2.2 Дозирание при мъже

- **Потискане на либидото при сексуални отклонения**

Таблетките трябва да се приемат с малко течност след ядене.

Обикновено лечението започва с 1 таблетка Андрокур 50 mg два пъти дневно, ако е необходимо дозата се увеличава два пъти дневно по 2 таблетки или дори три пъти дневно по 2 таблетки за кратко време. Щом се получи задоволителен резултат, лечебният ефект трябва да се поддържа с възможно най-ниска доза. Често е достатъчно да се приема по 1/2 таблетка два пъти дневно. Когато се преминава към поддържаща доза или когато трябва да се преустанови употребата, намаляването на дозата трябва да бъде постепенно. За тази цел дневната доза трябва да се намалява с 1 таблетка или още по-добре с 1/2 таблетка в интервал от няколко седмици.

Андрокур трябва да се прилага продължително, по възможност заедно с психотерапия, за да се постигне стабилен лечебен ефект.

- **Антиандрогенно лечение на иноперабилен карцином на простатата**

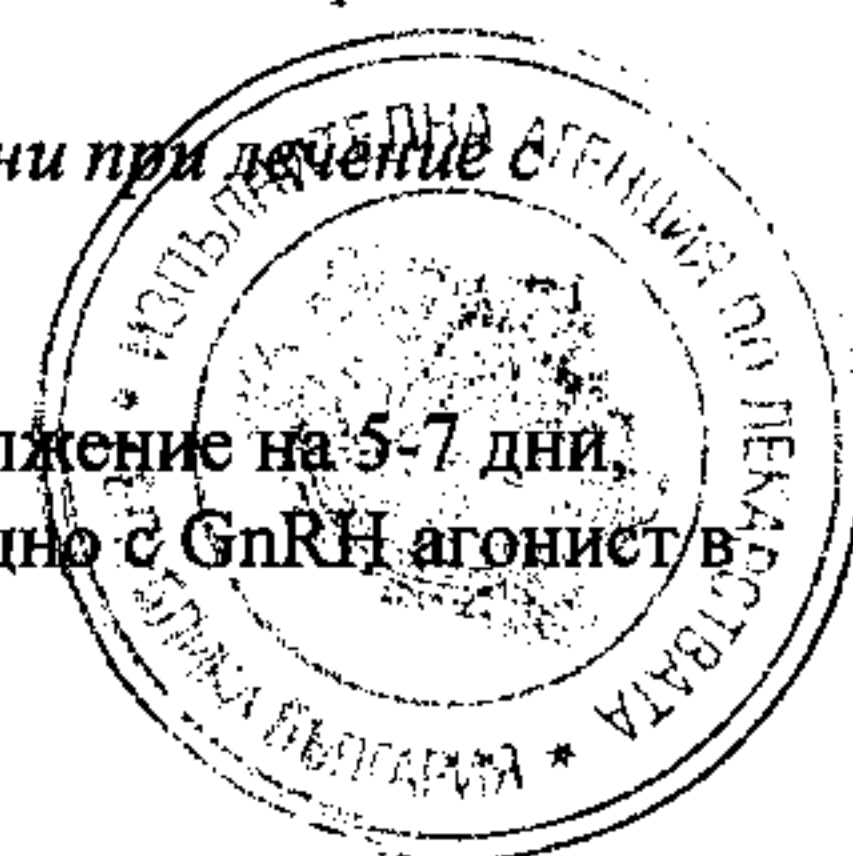
2 таблетки Андрокур 50 mg два до три пъти дневно (200-300 mg).

Таблетките да се приемат с малко течност след ядене.

Лечението не трябва да се прекратява и дозата не трябва да се променя след достигане на ремисия.

- **За намаляване на първоначално повишеното ниво на мъжки полови хормони при лечение с GnRH агонисти:**

Първоначално по 2 таблетки Андрокур 50 mg два пъти дневно (200 mg) в продължение на 5-7 дни, след което се приемат 2 таблетки Андрокур 50 mg два пъти дневно (200 mg) заедно с GnRH агонист в препоръчаната от производителя доза в продължение на 3-4 седмици.



- *За лечение на топли вълни при пациенти, които са на лечение с GnRH аналози или които са претърпели орхиектомия*

1-3 таблетки Андрокур 50 mg дневно (50-150 mg) с увеличаващо дозата титриране до 2 таблетки три пъти дневно (300 mg), ако се налага.

4.3 Противопоказания

4.3.1 Противопоказания при жени

- Бременност;
- Кърмене;
- Заболявания на черния дроб;
- Синдром на Dubin-Johnson, синдром на Rotor;
- Анамнеза за жълтеница или наличие на пруритус по време на бременност;
- Анамнеза за херпес по време на бременност;
- Предшестващи или налични чернодробни тумори;
- Изтощителни заболявания;
- Тежка хронична депресия;
- Анамнеза или данни за тромбоемболични процеси;
- Тежък диабет със съдови промени;
- Сърповидно-клетъчна анемия;
- Свръхчувствителност към някоя от съставките на Андрокур.

По отношение на цикличната комбинирана терапия при тежки явления на андрогенизиране, е необходимо повишено внимание относно противопоказанията, съдържащи се в продуктовата информация на Диане 35, който се използва заедно с Андрокур.

4.3.2 Противопоказания при мъже

4.3.2.1 Потискане на либидото при сексуални отклонения

- Чернодробни заболявания;
- Синдром на Dubin-Johnson, синдром на Rotor;
- Предшестващи или налични чернодробни тумори;
- Изтощителни заболявания;
- Тежка хронична депресия;
- Анамнеза или данни за тромбоемболични процеси;
- Тежък диабет със съдови промени;
- Сърповидно-клетъчна анемия;
- Свръхчувствителност към някоя от съставките на Андрокур

4.3.2.2 Антиандрогенна терапия при неоперабилен карцином на простатата

- Чернодробни заболявания;
- Синдром на Dubin-Johnson, синдром на Rotor;
- Предшестващи или налични чернодробни тумори (само ако не са метастатични);
- Изтощителни заболявания (с изключение на неоперабилен карцином на простатата);
- Тежка хронична депресия;
- Анамнеза или данни за тромбоемболични процеси;
- Свръхчувствителност към някоя от съставките на Андрокур.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Андрокур не трябва да се прилага преди края на пубертета, тъй като не може да се изключи неблагоприятното му влияние върху растежа и върху нестабилните взаимодействия на ендокринните жлези.

По време на лечението редовно трябва да се проследява чернодробната и надбъбречната функция, както и броя на еритроцитите.

Има съобщения за директна чернодробна токсичност, включваща жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност с фатален край в някои случаи, при пациенти приемали 200-300 mg ципротеронов ацетат. Повечето съобщения се отнасят за мъже с карцином на простатата. Токсичността е дозово зависима и обикновено се развива няколко месеца след започване на лечението. Необходими са чернодробно-функционални изследвания преди започване на лечението и веднага щом се появят симптоми или признаци на хепатотоксичност. Ако хепатотоксичността се потвърди, приемът на ципротеронов ацетат трябва да се прекрати, освен в случаите, когато причината за увреждането е друга напр. метастази. В тези случаи лечението с ципротеронов ацетат може да продължи само ако очакваната полза е по-голяма от риска.

В редки случаи доброкачествени, а в още по-редки случаи-злокачествени чернодробни тумори, водещи в изолирани случаи до застрашаваща живота интраабдоминална хеморагия, са наблюдавани при употреба на полови стероиди, към които принадлежи и Андрокур. Ако се появят оплаквания в горната абдоминална област, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия, в диференциалната диагноза трябва да се включи и чернодробен тумор.

Страдащите от диабет пациенти трябва да бъдат наблюдавани от лекар.

В единични случаи може да се появи чувство за недостиг на въздух при лечение с високи дози Андрокур. При диференциалната диагноза в тези случаи трябва да се има предвид стимулиращият ефект върху дишането известен за прогестерон и синтетични прогестогени, придружен от хипокапния и компенсаторна респираторна алкалоза, при която не се счита, че е необходимо специфично лечение.

За тромбоемболични случаи се съобщава при пациенти, употребяващи Андрокур, въпреки че причинната връзка не е установена. Пациенти с предишни артериални или венозни тромбозни/тромбоемболични инциденти (вкл. дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, миокарден инфаркт) или с анамнеза за церебро-васкуларен инцидент или с напреднало злокачествено заболяване, са с повишен риск от бъдещи тромбоемболични инциденти.

- Специфични наблюдения при жени

Преди започване на лечението на жени, трябва да се направи пълен общ и гинекологичен преглед (включително на млечните жлези, както и цервикална цитонамазка), както и да се изключи евентуална бременност.

Ако по време на комбинираното лечение се появи зацапване през трите седмици, в които се приемат таблетки, приемът не трябва да се преустановява. Ако персистиращо или повтарящо се кървене се появи на неправилни интервали, трябва да се направи гинекологичен преглед, за да се изключи възможно органично заболяване.

С оглед на необходимата допълнителна употреба на Диане 35 трябва да се обърне внимание на всички данни, отнасящи се за този продукт.

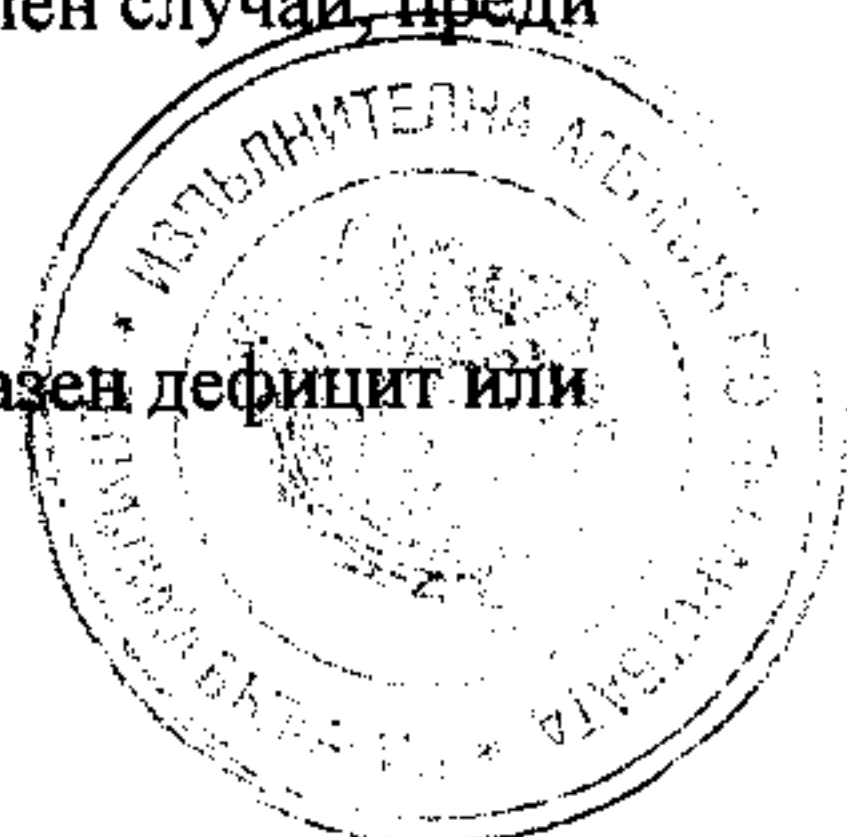
- Специфични наблюдения при мъже

По отношение показанието „потискане на либидото при сексуални отклонения”, намаляващият либидото ефект на Андрокур може да бъде намален под влияние на прием на алкохол.

При пациенти с неоперабилен карцином на простатата, с анамнеза за тромбоемболични процеси или страдащи от сърповидно-клетъчна анемия или тежък диабет със засягане на съдовете, трябва да се направи внимателна преценка на съотношението риск/полза при всеки индивидуален случай, преди предписването на Андрокур.

Важна информация относно някои от съставките на Андрокур

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Може да се промени нуждата от инсулин и перорални антидиабетни продукти.

Въпреки че не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, след като лекарството се метаболизира от CYP3A4, се очаква че кетоназол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и други инхибитори на CYP3A4 потискат метаболизма на ципротеронов ацетат. От друга страна, индуктори на CYP3A4 като рифампицин, фенитоин и продукти, съдържащи жълт кантарион, могат да намалят нивата на ципротеронов ацетат.

Основавайки се на *in vitro* проучвания, потискане на цитохром P450 ензимите CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 2D6 е възможно при високи терапевтични дози от 100 mg три пъти дневно ципротеронов ацетат.

Рискът от статин-свързана миопатия или рабдомиолиза може да се увеличи, когато инхибитори HMGCoA (статици), които първоначално се метаболизират от CYP 3A4, се прилагат заедно с високи терапевтични дози ципротеронов ацетат, тъй като преминават през същия метаболизъм.

4.6 Бременност и кърмене

Употребата на Андрокур по време на бременност и кърмене е противопоказана.

В клинично изпитване с 6 жени, приемащи единична орална доза от 50 mg ципротеронов ацетат 0,2% от дозата се екскретира в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

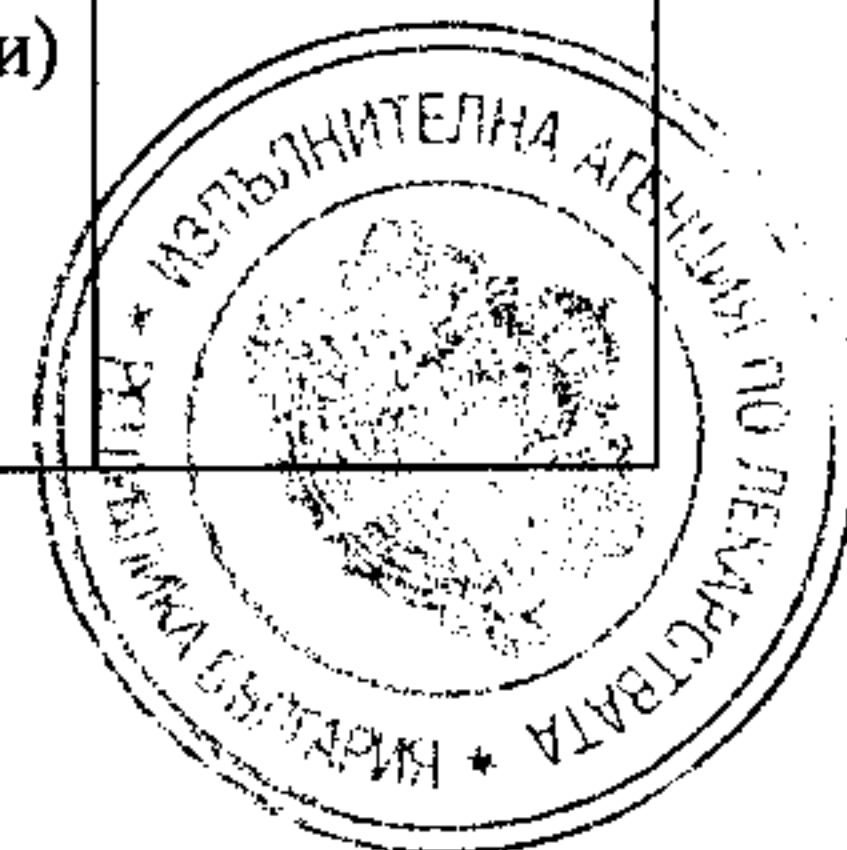
Трябва да се обърне внимание на пациентите, чиято дейност изисква по-голяма концентрация (напр. водачи на моторни превозни средства, оператори на машини), че Андрокур 50 mg може да предизвика умора и намалена жизненост и може да влоши способността за концентрация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Най-тежките нежелани реакции, свързани с употребата на Андрокур, са изброени в раздел „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“. Други нежелани реакции, които се съобщават при употребата на ципротеронов ацетат (от постмаркетингови данни), при които връзката с Андрокур не е нито доказана, нито отхвърлена, са:

Системо-оразни класове MedDRA в. 8.0	Много често $\geq 1/10$	Често $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Не често $\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$	Рядко $\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$	Много рядко $< 1/10\,000$
Нарушения на имунната систем				Реакция на свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето		Увеличаване или намаляване на теглото			
Психични нарушения	Намаляване на либидото (мъже), еректилна дисфункция (мъже)	Депресивни промени в настроението Безпокойство (преходно)	Намалено либидо (жени)	Увеличено либидо (жени)	



Системо-оразни класове MedDRA в. 8.0	Много често $\geq 1/10$	Често $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Не често $\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$	Рядко $\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$	Много рядко $< 1/10\,000$
Нарушения на кожа и подкожна тъкан			Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Остеопороза (мъже)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Потискане на овулацията (жени) Обратимо инхибиране на сперматогенезата (мъже)	Напрежение в гърдите (жени) Гинекомастия (мъже)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Горещи вълни (мъже) Потене (мъже)			

Използвана е най-подходящата MedDRA терминологична версия (в.8.0) за описване на определени реакции. Техните синоними и свързани състояния не са изброени, но трябва да се имат също в предвид.

При мъже пациенти, които са на терапия с Андрокур, либидото и потентността са намалени, а функцията на гонадите е потисната. Тези промени са обратими след преустановяване на терапията. В продължение на няколко седмици, Андрокур потиска сперматогенезата в резултат на антиандрогенното и антигонадотропно действие. Сперматогенезата се възстановява постепенно, няколко месеца след преустановяване на лечението.

При мъже Андрокур може да предизвика гинекомастия (комбинирана с чувствителност при допир до гърдните зърна), която обикновено отзвучава след прекратяване на употребата му.

Както при всяко друго антиандрогенно лечение, продължителното лечение с Андрокур може да доведе до остеопороза.

Наблюдавани са доброкачествени церебрални менингиоми при продължителна употреба (няколко години) на Андрокур в дози 25 mg и по-високи.

При комбинирано лечение на жени се потиска овулацията, така че се появява стерилитет.

При необходимост от допълнителна употреба на Диане 35 е необходимо повишено внимание към специалните предупреждения и нежеланите реакции в продуктова информация на Диане 35.

4.9 Предозиране

Изпитвания за остра токсичност след прилагане на единична доза ципротеронов ацетат, активното вещество на Андрокур, показват че той е практически нетоксичен. Не се очаква риск от остро отравяне след единичен инцидентен прием на доза, многократно превишаваща препоръчаната терапевтична доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиандрогени, АТС код: G03HA01

Андрокур е антиандрогенен хормонален продукт.

При жени намалява хирзутизма, както и андрогенно обусловената алоpecia и засилената функция на мастните жлези при акне и себорея, които се влияят от конкурентното изместване на андрогени в таргетните органи. В резултат на антиандрогенните свойства на ципротеронов ацетат намалява андрогенната концентрация, което има допълнителен терапевтичен ефект.

Тези промени са обратими при преустановяване на терапията.

По време на комбинирано приложение с Диане 35 е подтисната овариалната функция.

При мъже, лекувани с Андрокур, намалява либидото и потентността, а гонадната функция е инхибирана. Тези промени са обратими след спиране на лечението. Ципротеронов ацетат конкурентно потиска ефекта на андрогените в таргетните органи, напр. има защитен ефект върху простатата от действието на андрогените, произлизащи от гонадите и/или от кората на надбъбречните жлези.

Ципротеронов ацетат има централен инхибиращ ефект. Антигонадотропният ефект води до намаляване на тестостероновата синтеза в тестисите и съответно до редуция на серумната концентрация на тестостерона.

Антигонадотропната ефективност на ципротеронов ацетат се проявява и в комбинация с GnRH агонисти. Първоначалното увеличение на тестостерона, провокирано от тази група вещества, намалява под влияние на ципротеронов ацетат.

При приложение на високи дози ципротеронов ацетат, се наблюдава тенденция към слабо повишение на нивата на пролактина.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение ципротеронов ацетат напълно се абсорбира в широк дозов диапазон. След прием на 50 mg ципротеронов ацетат се получава максимална серумна концентрация от 140 ng/ml за около 3 часа. След това серумните концентрации се понижават в интервал обикновено 24 до 120 часа с терминален полуживот 43.9 ± 12.8 h. Общият клирънс на ципротеронов ацетат в серума е 3.5 ± 1.5 ml/min/kg. Ципротеронов ацетат се метаболизира по различни начини, включително чрез хидроксилиране и конюгиране. Основният метаболит в човешката плазма е 15 β -хидроксид съединение. През фаза 1 ципротеронов ацетат преминава през каталитичен метаболизъм с участие на цитохром P450 ензима CYP3A4.

Част от приетата доза се екскретира непроменена чрез жлъчката. По-голямата част се екскретира под форма на метаболити в урината и жлъчката, като съотношението е 3:7. Полуживотът на бъбречното и жлъчно екскретиране е 1.9 дни. Метаболитите от плазмата се елиминират с подобна скорост (полуживот 1.7 дни).

Ципротеронов ацетат е почти изцяло свързан с плазмения албумин. Около 3.5-4% остава несвързан. Тъй като протеинното свързване е неспецифично, промените в концентрацията на SHBG (глобулин свързващ половите хормони) не влияят върху фармакокинетиката на ципротеронов ацетат. Поради дългият полуживот на терминалната диспозиционна фаза в плазмата (серума) и ежедневният прием може да се очаква акумулиране на ципротеронов ацетат и приблизително трикратно увеличение на концентрацията му в серума след повторен ежедневен прием. Абсолютната бионаличност на ципротеронов ацетат е почти пълна (88% от дозата).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

Изхождайки от предклинични данни, базирани на клинични проучвания за токсичност при многократно приложение, няма специфичен риск при хора.



Ембриотоксичност и тератогенност

Ембриотоксикологични проучвания не дават данни за тератогенен ефект след третирането по време на органогенезата на плода преди развитието на външните полови органи. Прилагането на високи дози ципротеронов ацетат по време на чувствителната към хормони фаза на диференциране на половите органи предизвиква феминизиране на мъжките фетуси. Наблюденията върху новородени от мъжки пол, които са били изложени на влиянието на ципротеронов ацетат в матката не показват признаци на феминизиране. Въпреки това употребата на Андрокур по време на бременност е противопоказана.

Репродуктивна токсичност

Временното потискане на фертилитета на мъжки плъхове, предизвикано от ежедневно перорално третиране в никакъв случай не показва, че лечението с Андрокур води до промени в сперматозоидите, които биха могли да доведат до малформации или понижаване на фертилитета в котилото.

Генотоксичност и карциногенност

Първите признати тестове за генотоксичност, проведени с ципротеронов ацетат дават отрицателен резултат, но по-нататъшни изпитвания показват, че ципротеронов ацетат може да предизвика отклонения в ДНК (и увеличение на удвояването на ДНК) в чернодробни клетки на плъхове и маймуни, а също в прясно изолирани човешки хепатоцити. В хепатоцити на кучета нивото на ДНК разклоненията е много ниско.

Образуването на разклонения в ДНК се получава при системно приложение на концентрации и могат да се очакват при препоръчания режим на дозиране на ципротеронов ацетат. Едно от последствията на лечението с ципротеронов ацетат *in vivo* е увеличената честота на поява на фокални, възможно пренеопластични чернодробни лезии с променени клетъчни ензими при женски плъхове и повишена мутационна честота.

Клиничният опит както и надеждно проведени епидемиологични проучвания не са в подкрепа на увеличаване броя на хепаталните тумори при хора. Изпитвания за туморогенен потенциал на ципротеронов ацетат при гризачи също не показват данни за специфичен туморогенен потенциал. Все пак трябва да се има предвид, че половите хормони могат да предизвикат разрастване на някои хормонално зависими тъкани и тумори.

Като цяло наличните данни не дават основание за отхвърляне на употребата на Андрокур при хора ако се използва съобразно показанията и в препоръчаните дози.

Експерименталните тестове показват ефект, подобен на този на кортикоидите върху надбъбречните жлези на плъхове и кучета след по-високи дози, което подсказва възможността от подобни ефекти при хора, третирани с максимална доза 300 mg дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Монохидратна лактоза	110.500 mg
Царевично нишесте	59.500 mg
Повидон 25	2.500 mg
Колоидален безводен силиций	2.000 mg
Магнезиев стеарат	0.500 mg

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност



5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетки, запечатани в плътни ленти, направени от поливинилхлорид и алуминиево фолио с горещо пресовано покритие.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
Muellerstrasse 178
13342 Berlin, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-12233/25.01.2006 (Per № 20000272)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2000

Дата на последно подновяване: 25 януари 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17.11.2008

