

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Андрокур Депо 300 mg инжекционен разтвор
Androcur Depot 300 mg solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4865 / 14.05.09
Одобрено:	34 / 24.03.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 300 mg ципротеронов ацетат (cyproterone acetate) в маслен разтвор в една ампула от 3 ml Андрокур Депо.

Помощни вещества: бензил бензоат, рициново масло за инжекции
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Потискане на либидото при сексуални отклонения у мъже; неоперабилен карцином на простатата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Инжекциите трябва да се прилагат много бавно. Андрокур Депо се прилага само интрамускулно. Необходимо е специално внимание, за да се избегне интравазалното инжектиране.

4.2.1 Потискане на либидото при сексуални отклонения у мъже

Обичайно чрез дълбоко интрамускулно инжектиране се поставя 1 ампула Андрокур Депо на всеки 10-14 дни. Ако по изключение се окаже, че ефектът е незадоволителен, на всеки 10-14 дни се прилагат 2 ампули, по една в лявата и дясна част на седалището.

Когато се получи задоволителен резултат трябва да се направи опит за намаляване на дозата чрез постепенно увеличаване на интервала между инжекциите.

За да се стабилизира лечебният ефект е необходимо продължително прилагане на Андрокур Депо и по възможност едновременно психотерапевтично лечение.

4.2.2 Неоперабилен карцином на простатата

По 1 ампула седмично, приложена дълбоко интрамускулно.

Лечението не трябва да се спира и дозата не трябва да се намалява след подобрене или постигане на ремисия.

4.3 Противопоказания

4.3.1 Потискане на либидото при сексуални отклонения

- Заболявания на черния дроб;
- 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 с промени на съдовете;
- Сърповидно-клетъчна анемия;
- Свръхчувствителност към някоя от съставките на Андрокур Депо.

4.3.2 Антиандрогенна терапия при неоперабилен карцином на простатата

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По отношение на показанието „потискане на либидото при сексуални отклонения” потискащият ефект на Андрокур Депо върху либидото може да отслабне под действие на алкохол.

Андрокур Депо 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 жлезите с вътрешна секреция.

По време на лечението редовно трябва да се проследява чернодробната функция, функцията на кората на надбъбреците и броя на еритроцитите.

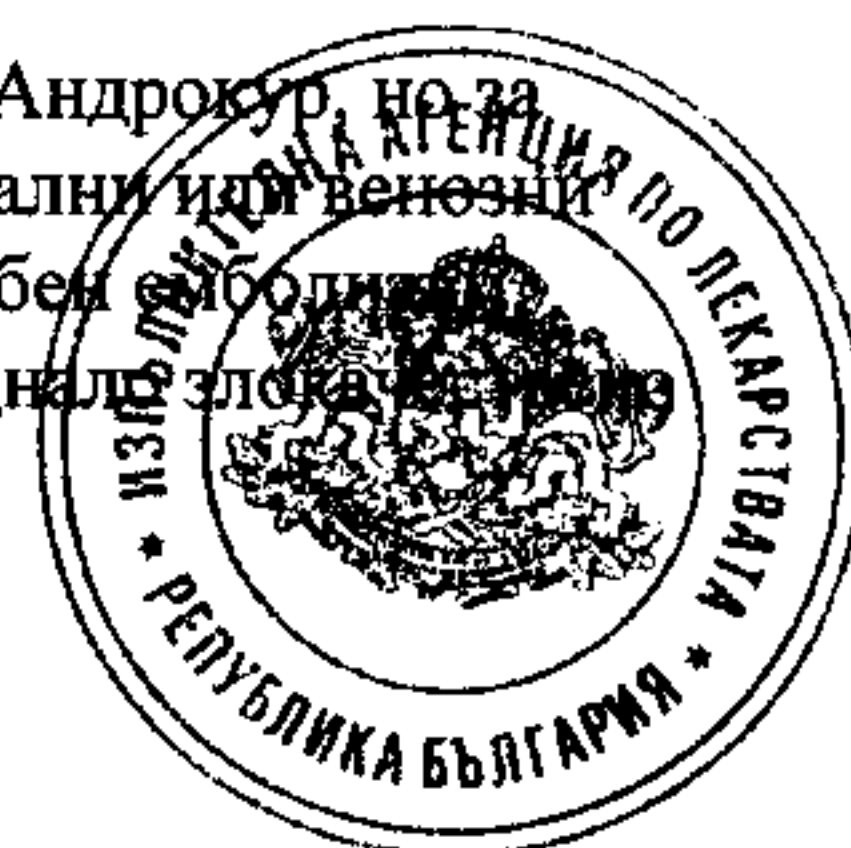
Съобщава се за директна чернодробна токсичност, включваща жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност с фатален край в някои случаи при пациенти приемали 200-300 mg ципротеронов ацетат. Повечето съобщения се отнасят за мъже с рак на простатата. Токсичността е дозово зависима и се развива обикновено няколко месеца след започване на лечението. Необходимо е да се контролира чернодробната функция 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 може да продължи само ако очакваната полза е по-голяма от риска.

В редки случаи доброкачествени и в още по-редки случаи злокачествени тумори, водещи в изолирани случаи до животозастрашаваща интраабдоминална хеморагия, са наблюдавани при употреба на полови стероиди, към които принадлежи и лекарственото вещество и на 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 стимулиращия ефект върху дишането известен за прогестерон и синтетични прогестогени, придружен от хипокапния и компенсаторна респираторна алкалоза при която се счита, че не е необходимо специфично лечение.

Съобщавано е за поява на тромбоемболични инциденти при пациенти, приемащи Андрокур, но за сега причинно-следствената 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 cerebro-васкуларен инцидент или с напреднал злокачествен заболяване, са с повишен риск от бъдещи тромбоемболични инциденти.



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.

Както всички мастни разтвори, така и Андрокур Депо трябва да се прилага интрамускулно. Опитът показва, че краткотрайни реакции (пристъп на кашлица, респираторен дистрес), които в редки случаи се появяват по време или непосредствено след инжектирането на масления разтвор, могат да се избегнат чрез бавно инжектиране на разтвора.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Може да се промени необходимостта 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

Не е приложимо.

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 Депо може да предизвика умора, намалена работоспособност и нарушения в концентрацията.

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	



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 метаболизма и храненето		Увеличаване или намаляване на теглото			
Психични нарушения	Намаляване на либидото, еректилна дисфункция	Депресивни промени в настроението Безпокойство (преходно)			
Нарушения на кожа и подкожна тъкан			Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Остеопороза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Обратимо инхибиране на сперматогенезата	Гинекомастия			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Горещи вълни Потене			

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 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 Депо потиска сперматогенезата в резултат на антиандрогенното и антигонадотропно действие. Сперматогенезата се възстановява постепенно, няколко месеца след преустановяване на лечението.

Андрокур Депо предизвиква гинекомастия (понякога в комбинация с чувствителност при докосване на мамилите), която обикновено отзвучава след прекратяване на употребата му.

Подобно на всяко антиандрогенно лечение, дълготрайното понижаване на андрогените може да доведе до остеопороза.

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

4.9 Предозиране

Проучванията за остра токсичност след прилагане на единична доза ципротеронифидилов естер лекарственото вещество на Андрокур Депо, показват, че той е практически нетоксичен. Де-факто



риск от остро отравяне след единичен инцидентен прием на доза, многократно превишаваща препоръчаната лечебна доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиандрогени, АТС код: G03HA02

Андрокур Депо е антиандрогенен хормонален продукт.

При лечение с Андрокур, намалява либидото и потентността, а гонадната функция е частично инхибирана. Тези промени са обратими след спиране на лечението.

Ципротероновият 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.

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

При употреба на високи дози ципротеронов ацетат се наблюдава временна тенденция към слабо покачване на пролактиновите нива.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интрамускулно приложение ципротеронов ацетат се освобождава бавно и напълно от интрамускулното депо. Максимална серумна концентрация 180 ± 54 ng/ml се достига за около 2-3 дни. След това серумната концентрация се понижава с терминален полуживот 4 ± 1.1 дни. Тоталният серумен клирънс на ципротеронов ацетат е 2.8 ± 1.4 ml/min/kg. Ципротероновият ацетат се метаболизира по различни начини, включително хидроксилиране и конюгиране. Главният метаболит в човешката плазма е 15β -хидрокси съединение. През фаза 1 ципротероновия ацетат преминава през каталитичен метаболизъм с участие на цитохром P450 ензима CYP3A4.

Известна част от приложената доза се екскретира непроменена в жлъчката. По-голямата част се екскретира под форма на метаболити в урината и фекалиите. Ципротероновият ацетат почти изцяло се свързва с плазмения албумин. Около 3.5-4% от наличната концентрация са свободни. Тъй като свързването с протеините не е специфично промените в концентрацията на SHBG (глобулин свързващ полови хормони) не влияят върху фармакокинетиката на ципротеронов ацетат.

Поради дългия полуживот на терминалната диспозиционна фаза в плазмата (серума) и 7 дневния интервал на дозиране, при повторно приложение може да се очаква акумулиране на ципротеронов ацетат в серума. Равновесно състояние между освобождаването му от депото и елиминирането му може да се очаква след 5 седмици.

Абсолютната бионаличност на ципротеронов ацетат след интрамускулно приложение може да се приеме за пълна.

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.

Репродуктивна токсичност

Временното потискане фертилитета на мъжки плъхове, предизвикано от ежедневно перорално третиране в никакъв случай не показва, че лечението с Андрокур Депо може да предизвика



в сперматозоидите, които биха могли да доведат до малформации или понижаване на фертилитета в котилото.

Генотоксичност и канцерогенност

Първите признати тестове за генотоксичност, проведени с ципротеронов ацетат, са отрицателни, но по-нататъшните тестове показват, че той може да предизвика разклонения в ДНК

(и увеличение на реставрационната активност на ДНК) в чернодробните клетки от плъхове и маймуни, както и в прясно изолирани човешки хепатоцити, като нивото на ДНК разклоненията в хепатоцити на куче е много ниско.

Образуването на отклонения в ДНК се получава при концентрации, които могат да се наблюдават при прием на препоръчаната доза 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.

Клиничните изпитвания досега не потвърждават увеличената честота на поява на чернодробни тумори при хора, както и изследванията за туморогенност на ципротеронов ацетат, проведени с гризачи, не показват признаци на 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 токсикологични находки 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

Рициново масло за инжекции	353.400 mg
Бензил бензоат	618.600 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Андрокур Депо се предоставя в ампули с цвят на кехлибар от 3 ml, стъкло тип I, опаковани по три ампули в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-12234/25.01.2006 (Reg № 20000273)

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

