

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Андрокур Депо 100 mg/ml инжекционен разтвор
Androcur Depot 100 mg/ml solution for injection

ИЗДАНАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратки директоришки на продукта - Приложение 1	
Код Ред. №	20000273
Разрешение №	11-13243, 12.05.2011
Одобрен №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: Всяка ампула от 3 ml съдържа 300 mg ципротеронов ацетат (cyproterone acetate) в маслен разтвор.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Чист разтвор, без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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.

Дозов режим

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 терапевтичен 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.

Антиандрогенна терапия при 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.

Допълнителна информация при специални групи пациенти

Андрокур не се препоръчва при момчета и младежи под 18-годишна възраст, поради липса на данни за ефикасността и безопасността му.

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 ендокринните жлези.

Пациенти в старческа възраст

Няма данни, които да показват необходимостта от корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с чернодробни нарушения

Употребата на Андрокур Депо е противопоказана при жени с чернодробни заболявания (напр. ако показателите на чернодробната функция не се възвърнат към нормалните продължително време).

Пациенти с бъбречни нарушения

Няма данни, които да показват необходимостта от корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания.

4.3 Противопоказания

Потискане на либидото при сексуални отклонения при мъже

- Заболявания на черния дроб;
- Синдром на Dubin-Johnson, синдром на Rotor;
- Предшестващи или налични чернодробни тумори;
- Наличие или анамнеза за менингиома;
- Изтощителни заболявания;
- Тежка хронична депресия;
- Анамнеза или данни за тромбоемболични процеси;
- Тежък диабет с промени на съдовете;
- Сърповидно-клетъчна анемия;
- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества;
- Андрокур Депо не трябва да се използва при пациенти с менингиома или анамнеза за менингиома.

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);
- Наличие или анамнеза за менингиома;
- Изтощителни заболявания (с изключение на неоперабилен карцином на простатата);
- Тежка хронична депресия;
- Данни за тромбоемболични процеси;
- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества;
- Андрокур Депо не трябва да се използва при пациенти с менингиома или анамнеза за менингиома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Черен дроб

Съобщава се за директна чернодробна токсичност, включваща жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти приемали Андрокур. При дози от 100 mg и по-големи се съобщава също така за случаи с фатален край. Повечето съобщения за случаи с фатален край се отнасят за мъже с напреднал 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, на регулярни интервали по време на лечението и веднага щом се появят симптоми или признаци на хепатотоксичност. Ако хепатотоксичността се потвърди, приемът на Андрокур трябва да се прекрати, освен в случаите, когато причината за увреждането е друга, напр. Метастази, като в тези случаи лечението може да продължи само ако очакваната полза е по-голяма от риска.

В много редки случаи доброкачествени и в още по-редки случаи злокачествени тумори, които могат да доведат до животозастрашаваща интра-абдоминална хеморагия, са наблюдавани след употребата 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.

Менингиома

Докладвани са случаи на (единични и множествени) менингиоми във връзка с продължителната употреба (няколко години) на ципротеронов ацетат в дневни дози 25 mg и по-големи. Ако на пациент на лечение с Андрокур бъде поставена диагноза менингиома, лечението с Андрокур трябва да бъде преустановено (виж точка „Противопоказания“).

Тромбоемболични инциденти

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 церебро-васкуларен инцидент или с напреднало злокачествено 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.

Анемия

Докладвани са случаи на анемия по време на лечението с Андрокур. Ето защо е необходимо редовно изследване на броя на еритроцитите по време на лечението.

Диабетици

Необходим е стриктен медицински контрол при пациенти страдащи от диабет, тъй като нуждата от перорални антидиабетични лекарства или инсулин може да се промени по време на лечението с инсулин (виж т. 4.3 Противопоказания).

Затруднено дишане

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.

Адренокортикална функция

По време на лечението, адренокортикалната функция трябва да се изследва периодически, тъй като предклиничните данни предполагат възможна супресия, дължаща се на кортикоид-подобния ефект на Андрокур (виж т. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Други състояния

Както всички мастни разтвори, Андрокур Депо трябва да се инжектира само интрамускулно и много бавно. Белодробната микроемболия на мастни разтвори може в някои случаи да доведе до признаци и симптоми, като кашлица, диспнея и болка в гърдите. Може да има и други признаци и симптоми, включително вазовагални реакции, като неразположение, хиперхидроза, замаяване, парестезия или синкоп. Тези реакции могат да се появят по време или непосредствено след инжектирането и са обратими. Лечението обикновено е поддържащо, напр. чрез подаване на кислород.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, след като лекарството се метаболизира от CYP3A4, се очаква че кетоконазол, 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

Лечението с Андрокур Депо (за употреба при мъже) е неприложимо при жени.

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

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти приемащи Андрокур са намалено либидо, еректилна дисфункция и обратимо инхибиране на сперматогенезата.

Най-сериозните НЛР при пациенти приемащи Андрокур са хепатотоксичност, доброкачествени и злокачествени тумори на черния дроб, които могат да доведат до интра-абдоминална хеморагия и тромбоемболични инциденти.

Честотите на поява на докладваните за Андрокур НЛР са обобщени в таблицата по-долу.

В зависимост от честотата на поява, НЛР се класифицират в следните групи: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$) и много редки ($< 1/10,000$). НЛР, установени само по време на постмаркетинговото наблюдение и за които честотата не може да бъде определена се класифицират като НЛР „с неизвестна честота”.

Системно-оразна класификация MedDRA	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота
Доброкачествени и злокачествени неоплазми					Доброкачествени и злокачествени чернодробни тумори*	Менингиома*

Системно- орагна класификация MedDRA	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 и < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 и < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 и < 1/1000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система						Анемия*
Нарушения на имунната система				Реакция на свръхчувстви- телност		
Нарушения на метаболизма и храненето		Увеличаване на телното или Намаляване на телното				
Психични нарушения	Намаляване на либидото, Еректилна дисфункция	Депресивни промени в настроението Безпокойство (преходно)				
Съдови нарушения						Белодробна мастна микроемболи * Вазовагални реакции* Тромбо- емболични инциденти* ¹
Респираторни, торакални и медиастинални и нарушения		Затруднено дишане*				
Гастроинте- стинални нарушения						Интра- абдоминална хеморагия*
Хепато- билиарни нарушения		Хепато- токсичност, Жълтеница, Хепатит, Чернодробно увреждане*				
Нарушения на кожа и подкожна тъкан			Обрив			
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната тъкан						Остеопороза

Системно-оразна класификация MedDRA	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 и < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 и < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 и < 1/1000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Обратимо инхибиране на сперматогенезата	Гинекомастия				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Горещи вълни Потене				

⁸Вижте „Противопоказания“

*За повече информация, вижте „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“

¹ Не е установена причинно-следствена връзка с употребата на Андрокур

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.

Докладвани са случаи на (множествени) менингиоми във връзка с продължителната употреба (няколко години) на ципротеронов ацетат в дневни дози 25 mg и по-високи (вж. точка „Противопоказания“ и „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

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.

4.9 Предозиране

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

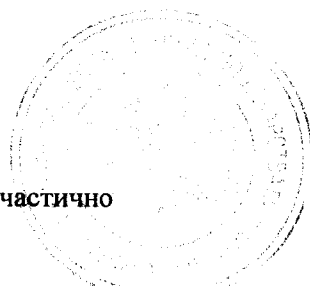
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиандрогени, АТС код: G03HA01

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 редукция 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

Абсорбция

След интрамускулно приложение ципротеронов ацетат се освобождава бавно и напълно от интрамускулното депо.

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

Разпределение

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.

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 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.

Метаболизъм/Биотрансформация

Ципротероновият ацетат се метаболизира по различни начини, включително хидроксилиране и конюгиране. Главният метаболит в човешката плазма е 15β -хидроксидно съединение. През фаза 1 ципротероновия ацетат преминава през каталитичен метаболизъм с участие на цитохром P450 ензима CYP3A4.

Елиминиране

Известна част от приложената доза се екскретира непроменена в жлъчката. По-голямата част се екскретира под форма на метаболити в урината и фекалиите.

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 промени 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 при трансгенни плъхове носещи бактериален ген като мишена за мутации.

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, третиран с максимална доза 300 mg дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рициново масло за инжекции
Бензилбензоат

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години

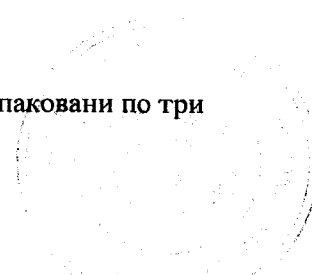
6.4 Специални условия на съхранение

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 (Рег № 20000273)

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

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2000
Дата на последно подновяване: XX/XXXX

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

XX/XXXX

CCDS #10

