

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Androcur<sup>®</sup>, 50 mg, tablete

INN: ciproteron

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg ciproteronacetata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bele do slabo žućkaste tablete, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj i šestougaonikom sa oznakom „BV” na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Indikacije kod muškaraca**

Smanjenje nagona kod seksualnih devijacija.

Antiandrogena terapija kod inoperabilnog karcinoma prostate.

##### **Indikacije kod žena**

Ozbiljni znaci androgenizacije, na primer veoma ozbiljan hirzutizam, ozbiljna androgena alopecija često praćena teškim oblikom akni i/ili seboreje.

Za sve navedene indikacije, ciproteronacetat u dozi od 50 mg bi trebalo uzimati samo kada manje doze ciproteronacetata ili druge mogućnosti lećenja nisu dale zadovoljavajuće rezultate.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### **Doziranje**

- **Doziranje kod muškaraca**

Maksimalna dnevna doza za muškarce je 300 mg.

##### *Smanjenje nagona kod seksualnih devijacija*

Lećenje se najčešće započinje jednom tabletom leka Androcur, 50 mg, dva puta dnevno. Može biti potrebno povećanje doze na dve tablete, dva puta dnevno, ili čak dve tablete tri puta dnevno tokom kraćeg vremenskog perioda. Trajanje terapije ciproteronacetatom treba individualno odrediti. Kada se postignu

zadovoljavajući rezultati, terapijsko dejstvo treba održavati primenom najmanje moguće doze. Najčešće je dovoljna doza od 1/2 tablete dva puta dnevno. Kada se utvrđuje doza održavanja ili se prekida terapija, treba voditi računa da se to uradi postepeno, ne naglo. Tada dnevnu dozu treba smanjivati za jednu tabletu, ili, još bolje, za 1/2 tablete u intervalima od nekoliko nedelja.

Da bi se stabilizovalo terapijsko dejstvo neophodno je primenjivati lek Androcur tokom dužeg vremenskog perioda, uz istovremenu primenu psihoterapijskih mera ukoliko je to moguće.

#### *Antiandrogena terapija kod inoperabilnog karcinoma prostate*

Primenjuju se dve tablete leka Androcur, 50 mg, dva do tri puta dnevno (= 200 - 300 mg).

Ne treba prekidati terapiju niti smanjivati dozu kada dođe do poboljšanja ili remisije bolesti.

- *Smanjenje početnog povećanja muških polnih hormona u kombinovanoj terapiji sa GnRH agonistima*

Inicijalno, dve tablete leka Androcur, 50 mg, dva puta dnevno (= 200 mg) u vidu monoterapije tokom 5 - 7 dana, zatim dve tablete leka Androcur dva puta dnevno (= 200 mg) tokom 3 - 4 nedelje u kombinaciji sa GnRH agonistima u dozi koju preporuči lekar (videti *Sažetak karakteristika leka* primenjenog GnRH agoniste).

- *Terapija naleta vrućine kod pacijenata na kombinovanoj terapiji sa GnRH analogima ili koji su imali orhiektomiju*

Primenjuje se doza od 1-3 tablete leka Androcur, 50 mg, dnevno (50-150 mg), koja se može titrirati do 2 tablete tri puta dnevno (300 mg) ukoliko je neophodno.

- **Doziranje kod žena**

#### *Žene u reproduktivnom periodu*

Žene tokom trudnoće ne smeju uzimati lek Androcur. Stoga, potrebno je isključiti mogućnost trudnoće pre početka terapije.

Kod žena u reproduktivnom periodu terapija se počinje prvog dana ciklusa (= 1. dan krvarenja).

Dve tablete leka Androcur 50 mg dnevno uzimaju se od prvog do desetog dana ciklusa. Dodatno, ove žene uzimaju lek koji sadrži progestagen i estrogen, na primer od 1. do 21. dana ciklusa po 1 tabletu kombinovanog oralnog kontraceptiva (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola) dnevno, da bi se obezbedila neophodna kontraceptivna zaštita i da bi se stabilizovao ciklus.

Žene koje su na kombinovanoj cikličnoj terapiji trebalo bi da uzimaju tablete uvek u isto doba dana.

Nakon 21 dana uzimanja tableta sledi sedmodnevna pauza, u toku koje dolazi do krvarenja. Tačno 4 nedelje nakon početka prethodnog ciklusa terapije, tj. uvek istog dana u nedelji, počinje sledeći ciklus kombinovane terapije, bez obzira da li je krvarenje prestalo ili ne.

Na osnovu kliničkog praćenja, dnevna doza leka Androcur, 50 mg, tokom prvih deset dana kombinovane terapije sa kombinovanim oralnim kontraceptivom (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola) može da se smanji na 1 ili 1/2 tablete. Nekada i sama terapija kombinovanim oralnim kontraceptivom (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola) može biti dovoljna.

Primenu leka Androcur treba ponovo razmotriti na početku menopauze. Dugotrajnu primenu (nekoliko godina) leka Androcur treba izbegavati (pogledajte odeljak 4.4 Meningeom).

- *Izostalo krvarenje*

Ukoliko u toku sedmodnevne pauze ne dođe do krvarenja, neophodno je isključiti mogućnost trudnoće pre nego što se nastavi sa terapijom.

- *Propuštene tablete*

Žene koje su na kombinovanoj cikličnoj terapiji treba da uzimaju tablete uvek u isto doba dana. Ukoliko se zakasni sa uzimanjem jedne tablete kombinovanog oralnog kontraceptiva (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola) više od 12 sati od vremena kada je trebala da se uzme, kontraceptivna zaštita u tom ciklusu može biti smanjena. U *Sažetku karakteristika leka* kombinovanog oralnog kontraceptiva (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola) skrenuta je pažnja na posebna upozorenja (naročito na sigurnost kontracepcije i preporuke kod propuštenih tableta). Ukoliko u toku sedmodnevne pauze ne dođe do krvarenja, neophodno je isključiti mogućnost trudnoće pre nego što se nastavi sa terapijom.

Propuštene tablete leka Androcur mogu umanjiti njegovu terapijsku efikasnost i dovesti do intermenstrualnog krvarenja. Tabletu leka koja je propuštena treba zanemariti (ne uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena tableta) i nastaviti sa uzimanjem leka Androcur u uobičajeno vreme zajedno sa tabletama kombinovanog oralnog kontraceptiva (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola).

*Pacijentkinje u postmenopauzi ili sa histerektomijom*

Kod pacijentkinja u postmenopauzi ili sa histerektomijom može se primenjivati lek Androcur kao monoterapija. U zavisnosti od težine tegoba, prosečna doza treba da je 1 do 1/2 tablete leka Androcur 50 mg jednom dnevno u periodu od 21 dana, posle kojeg sledi pauza od 7 dana.

### **Posebne populacije pacijenata**

*Deca i adolescenti*

Ne preporučuje se upotreba leka Androcur kod dece i adolescenata muškog pola mlađih od 18 godina, pošto nema podataka o bezbednosti i efikasnosti primene leka u ovoj populaciji.

Lek Androcur se kod osoba ženskog pola ne sme primenjivati pre kraja puberteta. Nema podataka koji ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod osoba ženskog pola mlađih od 18 godina.

Lek Androcur kod pacijenata oba pola se ne sme primenjivati pre kraja puberteta zbog nepovoljnog uticaja na rast i nedovoljno stabilizovanu endokrinu funkciju.

*Stariji pacijenti*

Nema podataka koji bi ukazali na potrebu prilagođavanja doze kod starijih pacijenata.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Upotreba leka Androcur je kontraindikovana kod pacijenata sa oboljenjem jetre (tj. sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate u okvire normalnih vrednosti).

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nema podataka koji bi upućivali na potrebu prilagođavanja doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

### **Način primene**

Oralna upotreba.

Tablete treba uzeti nakon obroka, sa malo tečnosti.

### **4.3. Kontraindikacije**

#### **Kontraindikacije kod muškaraca**

*Smanjenje nagona kod seksualnih devijacija kod muškaraca*

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

- bolesti jetre,
- *Dubin-Johnson-ov sindrom, Rotor-ov sindrom,*
- postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi,
- postojeći meningeom ili meningeom u anamnezi,
- bolesti koje izazivaju gubitak telesne mase i slabost (engl. *wasting disease*),
- teška hronična depresija,
- prethodni ili postojeći tromboembolijski procesi,
- ozbiljno stanje dijabetesa sa vaskularnim promenama,
- anemija srpastih ćelija,

#### ***Antiandrogena terapija kod inoperabilnog karcinoma prostate***

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- bolesti jetre,
- *Dubin-Johnson-ov sindrom, Rotor-ov sindrom,*
- postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi (osim ako nisu nastali kao metastaze karcinoma prostate),
- postojeći meningeom ili meningeom u anamnezi,
- bolesti koje izazivaju gubitak telesne mase i slabost (osim u slučajevima inoperabilnog karcinoma prostate),
- teška hronična depresija,
- postojeći tromboembolijski procesi,

#### **Kontraindikacije kod žena**

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- trudnoća,
- dojenje,
- bolesti jetre,
- *Dubin-Johnson-ov sindrom, Rotor-ov sindrom,*
- žutica ili perzistentan pruritus tokom prethodne trudnoće u istoriji bolesti
- herpes tokom trudnoće u istoriji bolesti,
- postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi,
- postojeći meningeom ili meningeom u anamnezi,
- bolesti koje izazivaju gubitak telesne mase i slabost (engl. *wasting disease*),
- ozbiljna hronična depresija,
- raniji ili postojeći tromboembolijski procesi,
- težak dijabetes sa vaskularnim promenama,
- anemija srpastih ćelija,

Kod kombinovane ciklične terapije teških znakova androgenizacije, potrebno je obratiti pažnju i na kontraindikacije navedene u *Sažetku karakteristika leka* kombinovanog oralnog kontraceptiva koji sadrži 2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola, koji se u tom slučaju može uzimati u kombinaciji sa lekom Androcur.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### **Jetra**

Direktna hepatotoksičnost, koja uključuje žuticu, hepatitis i insuficijenciju jetre, primećena je kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Androcur. U dozama od 100 mg i više takođe su prijavljeni i slučajevi sa smrtnim ishodom. Najčešće prijavljivani slučajevi sa smrtnim ishodom bili su kod muškaraca sa uznapredovalim karcinomom prostate. Toksičnost je dozno zavisna i obično se razvija nekoliko meseci nakon početka terapije. Testove funkcije jetre treba uraditi pre početka terapije, redovno tokom terapije i kad god se pojave bilo kakvi simptomi ili znaci koji ukazuju na hepatotoksičnost. Kod žena, ukoliko se javi hepatotoksičnost, terapiju lekom Androcur treba prekinuti. Kod muškaraca je takođe potrebno prekinuti terapiju lekom Androcur, osim ukoliko ne postoji drugi uzrok pojave hepatotoksičnosti, kao što je

metastatsko oboljenje, u tom slučaju bi terapiju lekom Androcur trebalo nastaviti samo ukoliko korist prevazilazi rizik.

Nakon primene leka Androcur kod muškaraca (u veoma retkim slučajevima) i kod žena zabeleženi su benigni i maligni tumori jetre koji mogu da dovedu do životno ugrožavajućeg intraabdominalnog krvarenja. Ukoliko dođe do ozbiljnih problema u gornjem delu abdomena, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja, u diferencijalnoj dijagnozi treba uključiti i tumor jetre.

### **Meningeom**

Prijavljeni su slučajevi pojave meningeoma (pojedinačnih i multiplih) koji su bili povezani sa upotrebom ciproteronacetata uglavnom u dozama od 25 mg i većim i kod muškaraca i kod žena u periodu pre i nakon menopauze. Rizik od pojave meningeoma raste sa povećanjem kumulativnih doza ciproteronacetata (videti odeljak 5.1). Velike kumulativne doze mogu se dostići produženom upotrebom leka (nekoliko godina) ili kraćim trajanjem terapije velikim dnevnim dozama. Pacijente treba pratiti zbog pojave meningeoma u skladu sa kliničkom praksom. Ako je pacijentu koji je na terapiji lekom Androcur dijagnostikovao meningeom, terapija lekom Androcur i drugim lekovima koji sadrže ciproteron mora biti trajno obustavljena (videti odeljak 4.3).

Postoje određeni dokazi da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida terapije ciproteronom.

### **Tromboembolijski događaji**

Kod pacijenata na terapiji lekom Androcur prijavljena je pojava tromboembolijskih događaja, ali povezanost sa primenom leka nije utvrđena. Kod pacijenata sa ranijim venskim ili arterijskim trombotičkim/tromboembolijskim događajima (npr. tromboza dubokih vena, plućna embolija, infarkt miokarda) ili sa cerebrovaskularnim događajima u istoriji bolesti ili sa uznapredovalim malignitetima, postoji povećan rizik od pojave dodatnih tromboembolijskih događaja.

Kod pacijenata sa inoperabilnim karcinomom prostate, koji su u istoriji bolesti imali tromboembolijske procese ili imali anemiju srpastih ćelija ili teški dijabetes sa vaskularnim promenama, treba uraditi pažljivu procenu koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno, pre propisivanja leka Androcur.

### **Anemija (kod muškaraca)**

Prijavljeni su slučajevi anemije tokom terapije lekom Androcur. Stoga, potrebno je redovno kontrolisati broj eritrocita.

### **Diabetes mellitus**

Potrebno je pažljivo medicinsko praćenje pacijenata koji boluju od dijabetesa, jer se može javiti potreba da se koriguje doza oralnih antidijabetika ili insulina tokom terapije lekom Androcur (videti odeljak 4.3).

### **Problem sa disanjem (nedostatak daha)**

U pojedinim slučajevima se može javiti nedostatak daha usled primene velikih doza leka Androcur.

### **Adrenokortikalna funkcija**

Tokom lečenja treba redovno proveravati adrenokortikalnu funkciju, jer pretklinički podaci ukazuju na moguću supresiju usled dejstva leka Androcur (u velikim dozama kod muškaraca) koji je sličan dejstvu kortikosteroida (videti odeljak 5.3).

### **Kombinovana terapija (kod žena)**

Ukoliko se tokom kombinovane terapije javi tačkasto krvarenje, ne treba prekidati sa uzimanjem tableta.

Kod kombinovane terapije sa kombinovanim oralnim kontraceptivom (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola), treba obratiti pažnju na sve relevante podatke o ovom leku.

### **Ostala stanja (kod muškaraca)**

Prilikom primene u indikaciji „smanjenje nagona kod seksualnih devijacija”, dejstvo leka Androcur na smanjenje nagona može biti umanjeno pod uticajem alkohola.

### **Lek Androcur sadrži laktozu**

Jedna tableta leka Androcur sadrži 105,5 mg laktoze. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galatoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Iako studije kliničkih interakcija nisu sprovedene, kako se ovaj lek metaboliše preko izoenzima CYP3A4, očekuje se da će ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir i drugi jaki inhibitori CYP3A4 inhibirati metabolizam ciproteronacetata. S druge strane, induktori CYP3A4 kao što su npr. rifampicin, fenitoin i proizvodi koji sadrže kantarion, mogu da smanje koncentraciju ciproteronacetata.

Na osnovu *in vitro* inhibitornih studija, inhibicija citohrom P450 enzima CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 i 2D6 je moguća pri velikim dozama ciproteronacetata od 100 mg tri puta dnevno.

Rizik od pojave miopatije ili rabdomiolize povezane sa primenom statina može se povećati kada se ovi inhibitori HMGCoA reduktaze (statini), koji se primarno metabolišu preko CYP3A4, istovremeno primene sa velikim dozama ciproteronacetata, s obzirom na to da koriste isti metabolički put.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena leka Androcur u periodu trudnoće i dojenja je kontraindikovana.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Androcur može da dovede do zamora, iscrpljenosti i smanjene sposobnosti koncentracije prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Muškarci

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod muškaraca na terapiji lekom Androcur su smanjen libido, erektilna disfunkcija i reverzibilna inhibicija spermatogeneze.

Najozbiljnije neželjene reakcije kod pacijenata na terapiji lekom Androcur su hepatotoksičnost, benigni i maligni tumori jetre koji mogu dovesti do intraabdominalnog krvarenja i tromboembolijski događaji.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost prijavljenih neželjenih reakcija kod primene leka Androcur je prikazana je u Tabeli 1. Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane kao veoma česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i veoma retke ( $< 1/10000$ ). Neželjene reakcije koje su zabeležene samo tokom postmarketinškog praćenja i za koje učestalost ne može biti procenjena, navedene su pod kategorijom „nepoznate učestalosti”.

**Tabela 1: Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog praćenja pacijenata na terapiji lekom Androcur**

Klasa sistema organa MedDRA	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke	Nepoznate učestalosti
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući				Meningeomi §) *)	Benigni i maligni tumori jetre *)	

ciste i polipe)						
Poremećaji krvi i limfnog sistema						Anemija <sup>*)</sup>
Poremećaji imunskog sistema				Reakcije preosetljivosti		
Poremećaji metabolizma i ishrane		Povećanje ili smanjenje telesne mase				
Psihijatrijski poremećaji	Smanjen libido, erektilna disfunkcija	Depresivno raspoloženje, nemir (privremeno)				
Vaskularni poremećaji						Tromboembolijski događaji <sup>*)**)</sup>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji		Nedostatak daha <sup>*)</sup>				
Gastrointestinalni poremećaji						Intraabdominalno krvarenje <sup>*)</sup>
Hepatobilijarni poremećaji		Hepatotoksičnost, uključujući žuticu, hepatitis, insuficijenciju jetre <sup>*)</sup>				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip			
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva						Osteoporoz
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Reverzibilna inhibicija spermatogeneze	Ginekomastija				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, naleti vrućine, znojenje				

<sup>§)</sup> Prijavljeni su slučajevi pojave meningeoma (pojedinačnih i multiplih) koji su bili povezani sa upotrebom ciproteronacetata (videti odeljke 4.3 i 4.4)

<sup>\*)</sup> Za dodatne informacije videti odeljak 4.4

<sup>\*\*)</sup> Nije utvrđena uzročna povezanost sa lekom Androcur

### Opis odabranih neželjenih reakcija

Pri primeni leka Androcur kod muškaraca dolazi do smanjenja seksualnog nagona i potencije, kao i do inhibicije funkcije gonada. Ove promene su reverzibilne nakon prekida terapije.

Nakon prvih nekoliko nedelja primene, lek Androcur inhibira spermatogenezu usled antiandrogenog i antigonadotropnog dejstva. Ova pojava postepeno prolazi par meseci nakon prekida terapije.

Primena leka Androcur može dovesti do ginekomastije (ponekad u kombinaciji sa osetljivošću bradavica na dodir), koja se obično povlači nakon prestanka uzimanja leka.

Kao i kod ostalih antiandrogenih terapija, dugotrajni nedostatak androgena može dovesti do osteoporoze.

Prijavljeni su slučajevi meningeoma povezanih sa dugotrajnom upotrebom (nekoliko godina) leka Androcur u dozi od 25 mg i većim (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Navedeni su odgovarajući MedDRA termini da bi se opisale neželjene reakcije. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedena, ali ih svakako treba uzeti u obzir.

### **Žene**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod žena na terapiji lekom Androcur u dozi od 50 mg, su tačkasto krvarenje, povećanje telesne mase i depresivno raspoloženje.

Najozbiljnije neželjene reakcije kod pacijenata na terapiji lekom Androcur u dozi od 50 mg, su hepatotoksičnost, benigni i maligni tumori jetre koji mogu dovesti do intraabdominalnog krvarenja, i tromboembolijski događaji.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Prijavljene neželjene reakcije sa lekom Androcur u dozi od 50 mg koje su date u Tabeli 2 su otkrivene samo tokom postmarketinškog praćenja i kumulativnog iskustva sa lekom Androcur i za njih učestalost ne može biti procenjena, pa su navedene pod kategorijom „nepoznate učestalosti”.

**Tabela 2: Neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog praćenja i kumulativnog iskustva sa lekom Androcur**

<b>Klasa sistema organa MedDRA</b>	<b>Retke</b>	<b>Nepoznate učestalosti</b>
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Meningeomiš*	Benigni i maligni tumori jetre *
Poremećaji imunskog sistema		Reakcije preosetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane		Povećanje ili smanjenje telesne mase
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje, nemir (privremeno), smanjen ili povećan libido
Vaskularni poremećaji		Tromboembolijski događaji**†
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Nedostatak daha*
Gastrointestinalni poremećaji		Intraabdominalno krvarenje*
Hepatobilijarni poremećaji		Hepatotoksičnost, žutica, hepatitis, insuficijencija jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Inhibicija ovulacije, osetljivost dojki, tačkasto krvarenje*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu		Zamor



primene		
---------	--	--

§ Prijavljeni su slučajevi pojave meningeoma (pojedinačnih i multiplih) koji su bili povezani sa upotrebom ciproteronacetata (videti odeljke 4.3 i 4.4)

\* Za dodatne informacije videti odeljak 4.4.

† Nije utvrđena uzročna povezanost sa lekom Androcur

Navedeni su odgovarajući MedDRA termini da bi se opisale neželjene reakcije. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedena, ali ih svakako treba uzeti u obzir.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Ovulacija je inhibirana kod kombinovane terapije, tako da postoji stanje neplodnosti.

Ukoliko se dodatno koristi i kombinovani oralni kontraceptiv (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola), treba obratiti pažnju na posebne napomene o neželjenim dejstvima koje se nalaze u *Sažetku karakteristika* tog leka.

Prijavljeni su slučajevi meningeoma povezanih sa dugotrajnom upotrebom (nekoliko godina) leka Androcur u dozi od 25 mg i većim (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Studije akutne toksičnosti nakon pojedinačnog doziranja pokazale su da se ciproteronacetat, aktivna supstanca leka Androcur, može klasifikovati kao praktično netoksičan. Ne očekuje se rizik od akutne intoksikacije nakon pojedinačne slučajne primene višestruke doze leka.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; antiandrogeni, monokomponentni

**ATC šifra:** G03HA01

#### **Muškarci**

Tokom terapije lekom Androcur, kod muškaraca dolazi do smanjenja seksualnog nagona i potencije, kao i do inhibicije funkcije gonada. Ove promene su reverzibilne nakon prekida terapije. Ciproteronacetat kompetitivno inhibira uticaj androgena na ciljane organe, na primer štiti prostatu od uticaja androgena koji potiču iz gonada i/ili srži nadbubrežne žlezde.

Ciproteronacetat ima centralni inhibitorni efekat. Antiandrogeni efekat dovodi do smanjenja stvaranja testosterona u testisima i dodatno, do smanjenja serumskih koncentracija testosterona.

Antigonadotropni efekat ciproteronacetata se takođe ispoljava u kombinaciji sa GnRH agonistima. Početni porast koncentracije testosterona izazvan ovim supstancama se smanjuje usled dejstva ciproteronacetata. Pri primeni većih doza ciproteronacetata javlja se povremena tendencija blagog porasta koncentracije prolaktina.

### Žene

Na stanja koja su zavisna od androgena, kao što su hirzutizam, ali i alopecija zavisna od androgena i povećana funkcija lojnih žlezda sa aknama i seborejom, povoljan je uticaj kompetitivnog istiskivanja androgena na ciljanim organima. Smanjenje koncentracije androgena kao posledica antigonadotropnog svojstva ciproteronacetata ima dodatno terapijsko dejstvo.

Ove promene su reverzibilne nakon prekida terapije. Tokom istovremenog lečenja sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola), funkcija jajnika je inhibirana.

### Meningeom

Na osnovu epidemiološke kohortne studije sprovedene u Francuskoj, primećen je kumulativan, dozno-zavistan odnos između primene ciproteronacetata i pojave meningeoma. Ova studija zasnovana je na podacima iz fonda zdravstvenog osiguranja Francuske (engl. *French Health Insurance, CNAM*), i obuhvatala je populaciju od 253777 žena koje su uzimale tablete ciproterona u dozi od 50 do 100 mg. Incidenca meningeoma lečenih hirurškim putem ili terapijom zračenjem upoređena je između žena izloženih visokim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza > 3 g) i žena koje su bile izložene malim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza < 3 g). Pokazana je veza između kumulativne doze i brzine pojave meningeoma.

Kumulativna doza ciproteronacetata	Incidenca (u pacijent-godinama)	HRprilagođeno (95% CI) <sup>a</sup>
Niska izloženost (< 3 g)	4,5/100000	Ref.
Visoka izloženost (> 3 g)	23,8/100000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100000	11,3 [5,8-22,2]
više od 60 g	129,1/100000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Prilagođeno prema starosti pacijenta, kao vremenski zavisna promenljiva i estrogen na početku primene.

Na primer, kumulativna doza od 12 g odgovara jednogodišnjoj terapiji od 50 mg/dan tokom dvadeset dana mesečno.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Nakon oralne primene ciproteronacetat se u potpunosti resorbuje u velikom rasponu doza. Apsolutna bioraspoloživost ciproteronacetata je skoro potpuna (88% primenjene doze).

### Distribucija

Ingestija dve tablete od 50 mg ciproteronacetata daje maksimalan nivo u serumu od oko 285 nanograma/mL za oko 3 sata. Posle toga nivo leka u serumu opada tokom vremenskog intervala otprilike 24 do 120 h, uz poluvreme eliminacije od  $43,9 \pm 12,8$  h. Ukupan klirens ciproteronacetata iz seruma je  $3,5 \pm 1,5$  mL/min/kg.

Ciproteronacetat se gotovo u potpunosti vezuje za albumin u plazmi. Oko 3,5 – 4 % ukupne koncentracije leka je prisutno u nevezanom obliku. Pošto je vezivanje za proteine nespecifično, promene u nivou SHBG (globulina koji vezuje polne hormone) ne utiče na farmakokinetiku ciproteronacetata.

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

### Biotransformacija

Ciproteronacetat se metaboliše različitim putevima, uključujući hidrosilaciju i konjugaciju. Glavni metabolit u humanoj plazmi je 15 $\beta$ -hidroksi derivat. U fazi 1 metabolizma, katabolizam ciproteronacetata se najvećim delom odvija putem citohorma P450 enzima CYP3A4.

### **Eliminacija**

Jedan deo leka se izlučuje u nepromenjenom obliku putem žuči. Najveći deo primenjene doze se izlučuje u obliku metabolita putem urina i žuči u odnosu 3:7. Izlučivanje putem bubrega i žuči se odvija uz poluvreme eliminacije od 1,9 dana. Metaboliti iz plazme se eliminišu sličnom brzinom (poluvreme eliminacije od 1,7 dana).

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### **Sistemska toksičnost**

Pretklinički podaci konvencionalnih studija ukazuju da ne postoji poseban rizik od toksičnosti kod ljudi nakon primene ponovljenih doza.

### **Embriotoksičnost/teratogenost**

Istraživanja embriotoksičnosti nisu pokazala teratogeni efekat nakon terapije u periodu organogeneze pre razvoja eksternih genitalnih organa. Primena velikih doza ciproteronacetata tokom hormon-senzitivne faze diferencijacije genitalnih organa dovodi do pojave znakova feminizacije muških fetusa. Praćenjem muške novorođenčadi koja su bila izložena *in utero* dejstvu ciproteronacetata nisu utvrđeni znaci feminizacije. Ipak, lek Androcur je kontraindikovano u trudnoći.

### **Reproduktivna toksičnost**

Privremena inhibicija fertiliteta kod mužjaka pacova nastala usled svakodnevne oralne primene leka, nije pokazala da terapija ciproteronacetatom dovodi do oštećenja spermatozoida, što može dovesti do malformacija ili problema sa fertilitetom kod potomstva.

### **Genotoksičnost i karcinogeni potencijal**

Prvi priznati testovi genotoksičnosti ciproteronacetata dali su negativne rezultate. Međutim, u daljim testovima se pokazalo da ciproteronacetat može da stvara adukte sa DNK (i povećava reparativnu funkciju DNK) u ćelijama jetre kod pacova i majmuna, kao i u sveže izolovanim hepatocitima kod ljudi; ovi nivoi DNK adukta u ćelijama jetre kod pasa bili su ekstremno niski.

Do ovog stvaranja DNK adukta došlo je pri sistemske izloženosti koja se može javiti pri primeni preporučenih doza ciproteronacetata. *In vivo* posledice lečenja ciproteronacetatom ogledale su se u povećanoj incidenciji fokalnih, moguće preneoplastičnih, lezija jetre u kojima je došlo do promene ćelijskih enzima kod ženki pacova, i do povećanja učestalosti mutacija kod transgenih sojeva pacova sa bakterijskim genom kao target genom mutacije.

Dosadašnje kliničko iskustvo i rezultati pažljivo sprovedenih epidemioloških studija ne podržavaju povećanu incidenciju tumora jetre kod muškaraca, niti su ispitivanja tumorskog potencijala ciproteronacetata kod glodara otkrila bilo kakve dokaze.

Međutim, treba imati na umu da polni hormoni mogu podstaći rast određenih tkiva i tumora koji zavise od hormona.

Generalno, dostupni podaci ne daju dokaze o problemima primene ciproteronacetata ukoliko se on koristi u skladu sa uputstvima za date indikacije i u preporučenim dozama.

Eksperimentalna istraživanja su pokazala efekte slične kortikosteroidima na nadbubrežne žlezde kod pacova i pasa pri primeni visokih doza, što bi moglo da ukazuje na slične efekte kod ljudi pri najvećim dozama (300 mg dnevno).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Laktoza, monohidrat  
Povidon 25  
Skrob, kukuruzni  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 10 tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 blistera sa po 10 tableta (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

BAYER D.O.O. BEOGRAD  
Omladinskih brigada 88b, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02362-21-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 05.09.2006.  
Datum poslednje obnove dozvole: 26.05.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2022.