

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Androcur 50 mg tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett Androcur inneholder 50 mg cyproteronacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvite til svakt gule tabletter med delestrek på den ene siden og merket med "BV" i en likesidet sekskant på den andre siden. Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Demping av kjønnsdriften ved seksualdeviasjoner hos menn.

Cyproteronacetat 50 mg kan anvendes til demping av kjønnsdriften ved seksualdeviasjoner hos menn når annen intervensjonsbehandling anses som uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Dosering

Tablettene tas sammen med noe å drikke etter måltider.

Maksimal daglig dose er 300 mg.

Vanligvis starter behandlingen med 1 tablett Androcur 50 mg 2 ganger daglig. Det kan være nødvendig å øke dosen til 2 tabletter 2 ganger daglig eller til og med 2 tabletter 3 ganger daglig for en kortere periode. Når et tilfredsstillende resultat er oppnådd, bør det tilstrebes å opprettholde den terapeutiske effekten med lavest mulig dose. Det er ganske ofte nok med ½ tablett 2 ganger daglig. Ved etablering av vedlikeholdsdosen eller når behandlingen avbrytes, bør ikke dosen reduseres brått, men gradvis.

Dvs. at døgndosen bør reduseres med 1 tablett, eller helst bare ½ tablett, med intervaller på flere uker.

Varigheten av behandlingen med cyproteronacetat skal tilpasses individuelt. Når et tilfredsstillende resultat er oppnådd, skal behandlingseffekten opprettholdes ved bruk av lavest mulig dose.

Dosejustering eller seponering av cyproteronacetat skal gjøres gradvis.

For å stabilisere den terapeutiske effekten er det nødvendig å ta Androcur over et lengre tidsrom, om mulig i forbindelse med psykoterapi.

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Barn og ungdom

Androcur er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Androcur skal ikke gis før avsluttet pubertet siden en uønsket innflytelse på lengdevekst og på de fortsatt ustabile endokrine funksjonene ikke kan utelukkes.

Geriatriske pasienter

Det foreligger ingen data som indikerer at dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Androcur er kontraindisert hos pasienter med leversykdom (dvs. så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normaliserte).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data som indikerer at dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

4.3. Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene
- Leversykdommer
- Dubin-Johnsons syndrom, Rotors syndrom
- Tidligere eller eksisterende levertumor
- Tidligere eller eksisterende meningeom
- Kakektiske tilstander (med unntak av inoperabel prostatacancer)
- Vedvarende alvorlige depresjoner
- Tidligere eller eksisterende tromboembolisk sykdom
- Alvorlig diabetes med karforandringer
- Sigdcelleanemi

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Lever

Direkte levertoksisitet, inkludert gulsott, hepatitt og leversvikt er sett hos pasienter som er behandlet med Androcur. Ved doser på 100 mg og høyere har tilfeller med fatalt utfall blitt rapportert. De fleste rapporterte fatale tilfellene var hos menn med fremskreden prostatacancer. Toksisitet er doseavhengig og utvikles vanligvis flere måneder etter at behandlingen har startet. Leverfunksjonstester bør utføres før behandling, med regelmessige intervaller under behandling, og hvis symptomer på eller mistanke om levertoksisitet oppstår. Ved bekreftet levertoksisitet bør Androcur seponeres, med mindre levertoksisiteten har andre årsaker, f.eks. metastatiske sykdommer, der behandling med Androcur kun bør fortsette dersom fordelene med behandlingen er større enn risikoen.

Etter bruk av Androcur er det i svært sjeldne tilfeller sett godartede og ondartede levertumorer som kan føre til livstruende intraabdominal blødning. Dersom alvorlige plager i øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn på intraabdominal blødning oppstår, bør levertumor tas med i betraktning ved differensialdiagnostikk.

Meningeom

Forekomst av meningeomer (én eller flere) er rapportert i forbindelse med bruk av cyproteronacetat, hovedsakelig ved doser på 25 mg eller mer. Risikoen for meningeom øker med økende kumulative doser av cyproteronacetat (se pkt. 5.1). Høye kumulative doser kan oppnås ved langvarig bruk (flere år) eller ved bruk av høye daglige doser i kortere tid. Pasienter bør overvåkes med hensyn på meningeom i henhold til klinisk praksis. Hvis en pasient som behandles med Androcur får diagnosen meningeom, skal behandlingen med Androcur og andre legemidler som inneholder cyproteron stoppes permanent (se pkt. 4.3).

Det er enkelte holdepunkter for at risikoen for meningeom kan avta etter seponering av cyproteron.

Tromboemboliske hendelser

Forekomst av tromboemboliske hendelser er rapportert hos pasienter som bruker Androcur, uten at en direkte årsakssammenheng er påvist. Pasienter som har hatt arterielle eller venøse tromboser/tromboemboliske hendelser (f.eks. dyp venetrombose, lungeemboli, myokardinfarkt) eller tidligere cerebrovaskulære hendelser eller fremskreden malignitet, har økt risiko for ytterligere tromboemboliske hendelser.

Anemi

Anemi er sett under behandling med Androcur. Antall røde blodceller bør derfor sjekkes regelmessig under behandling.

Diabetes mellitus

Streng medisinsk overvåkning er nødvendig hos pasienter med diabetes, da behovet for orale antidiabetika eller insulin kan endres i løpet av behandlingen med Androcur (se også pkt. 4.3.)

Kortpustethet

En følelse av kortpustethet kan oppstå under høydosebehandling med Androcur.

Differensialdiagnosen må i slike tilfeller inkludere den stimulerende effekten på åndedrettet som progesteron og syntetiske progestogener er kjent for og som ledsages av hypokapni og kompensert respiratorisk alkalose, og der det ikke er nødvendig med behandling.

Binyrebarkfunksjon

Under behandling bør binyrebarkfunksjonen kontrolleres regelmessig da prekliniske data indikerer en mulig hemming på grunn av den kortikosteroidlignende virkningen Androcur har ved høye doser (se også pkt. 5.3)

Andre forhold

Den dempende effekten Androcur har på kjønnsdriften kan være svekket ved bruk av alkohol.

Androcur 50 mg inneholder 105,5 mg laktose per tablett. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke vært gjennomført kliniske interaksjonsstudier, men siden legemidlet metaboliseres via CYP3A4, er det forventet at ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir og andre sterke hemmere av CYP3A4 hemmer metabolismen av cyproteronacetat. Derimot kan legemidler som inducerer CYP3A4, som f.eks. rifampicin, fenytoin og produkter som inneholder *Hypericum perforatum* (johannesurt), redusere nivåene av cyproteronacetat.

Basert på *in vitro*-studier er en inhibering av cytokrom P450-enzymene CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 og 2D6 mulig ved høye terapeutiske doser med cyproteronacetat på 3 ganger 100 mg daglig.

Risikoen for statinassosiert myopati eller rabdomyolyse kan være forhøyet når disse HMG-CoA-reduktasehemmerne (statiner), som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4, gis sammen med høye terapeutiske cyproteronacetatdoser, siden de har samme metabolismevei.

4.6 Graviditet og amming

Behandling med Androcur er ikke indisert til kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pasienter som har et yrke som krever stor konsentrasjon (f.eks. trafikanter, maskinoperatører) bør gjøres oppmerksom på at bruk av Androcur kan føre til tretthet, redusert vitalitet og nedsatt konsentrasjonsevne.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene som er hyppigst sett hos pasienter som tar Androcur er nedsatt libido, erektil dysfunksjon og reversibel hemming av spermatogenesisen.

De mest alvorlige bivirkningene som er rapportert hos brukere av Androcur er levertoksisitet, benigne og maligne levertumorer som kan gi intrabdominal blødning og tromboemboliske hendelser. Hyppigheten av bivirkninger som er sett ved bruk av Androcur er gitt i tabellen under. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$) og svært sjeldne ($<1/10\ 000$). Bivirkningene som kun er sett etter markedsføring og med frekvens som ikke kan anslås, er listet under "ikke kjent".

Organklasse MedDRA	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster				Meningeom ^{§)*}	Benign og malign levertumor ^{*)}	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						Anemi ^{*)}
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitetsreaksjon		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning eller vektreduksjon				
Psykiatriske lidelser	Nedsatt libido, erektil dysfunksjon	Depresjon Rastløshet (forbigående)				
Karsykdommer						Tromboemboliske hendelser ^{*)**)}

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Kortpustethet *)				
Gastrointestinale sykdommer						Intraabdominal blødning*)
Sykdommer i lever og galleveier		Levertoksisitet inkludert gulsott, hepatitt og leversvikt*)				
Hud- og underhudssykdommer			Utslett			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						Osteoporose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Reversibel hemming av spermatogenese	Gynekomasti				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse Hetetokter Svette				

§) Se pkt. 4.3.

*) For mer informasjon, se pkt. 4.4.

**) Årsakssammenheng med Androcur er ikke klarlagt.

Under behandling med Androcur svekkes kjønnsdriften og potensen, og gonadefunksjonen hemmes. Disse endringene er reversible etter at behandlingen avbrytes.

Ved behandling med Androcur over flere uker hemmes spermatogenesen som et resultat av den antiandrogene og antigonadotrope virkningen. Spermatogenesen gjenopprettes gradvis innen få måneder etter avsluttet behandling.

Androcur kan føre til gynekomasti (noen ganger kombinert med ømme bryster) som vanligvis går tilbake etter at man har sluttet med legemidlet.

I likhet med annen antiandrogen behandling, kan langvarig androgen undertrykking med Androcur føre til osteoporose.

Forekomst av meningeomer (én eller flere) er rapportert i forbindelse med bruk av cyproteronacetat (se pkt. 4.4).

Den mest passende MedDRA-termen (versjon 8.0) er brukt til å beskrive bestemte bivirkninger. Synonymer eller relaterte tilstander er ikke angitt, men bør også tas med i betraktningen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Akutte toksisitetsstudier etter enkeltdoser viste at cyproteronacetat, virkestoffet i Androcur, kan klassifiseres som ikke-toksisk. Selv i tilfeller med feilaktig inntak av en dose som er flere ganger høyere enn den anbefalte dosen forventes ingen risiko for forgiftning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiandrogener, usammensatte, ATC-kode: G03H A01

Androcur er et hormonpreparat med antiandrogen effekt.

Under behandling med Androcur er kjønnsdriften og potensen redusert og gonadefunksjonen er hemmet. Disse forandringene er reversible når behandlingen avsluttes.

Cyproteronacetat hemmer kompetitivt virkningen av androgener i androgenavhengige målorganer, f.eks. beskytter det prostata fra effekten av androgener fra kjønnskjertler og/eller binyrebarken.

Cyproteronacetat har en svakt sentralisert hemmende effekt. Den antigonadotrope effekten fører til en reduksjon i testosteronsyntesen i testiklene og dermed reduseres testosteronkonsentrasjonen i serum.

Den antigonadotrope effekten av cyproteronacetat forsterkes også når forbindelsen kombineres med GnRh-agonister. Den initielle økningen av testosteron forårsaket av denne legemiddelgruppen nedsettes av cyproteronacetat.

Det er tidvis observert tendens til en svak økning i prolaktinnivåene ved høye doser med cyproteronacetat.

Meningeom

Basert på resultater fra en fransk epidemiologisk kohortstudie, er det sett en kumulativ dose-avhengig sammenheng mellom cyproteronacetat og meningeomer. Denne studien var basert på data fra det franske helseforsikringsfondet (CNAM) og inkluderte en gruppe på 253 777 kvinner som tok tabletter med 50 - 100 mg cyproteron. Insidensen av meningeomer behandlet med kirurgi eller strålebehandling ble sammenlignet for kvinner som ble eksponert for høye doser cyproteronacetat (kumulativ dose ≥ 3 g) og kvinner som ble eksponert for lave doser cyproteronacetat (kumulativ dose < 3 g). Det ble vist en kumulativ dose-respons-sammenheng.

Kumulativ dose med cyproteronacetat	Insidensrate (i pasientår)	HR _{adj} (95 % KI) ^a
Eksponert for lave doser (< 3 g)	4,5/100 000	Ref.
Eksponert for ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12-36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36-60g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
> 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Justert i henhold til alder som tidsavhengig variabel og østrogen ved inklusjon

En kumulativ dose på 12 g kan for eksempel tilsvare ett års behandling med 50 mg/dag tatt 20 dager per måned.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering er cyproteronacetat fullstendig absorbert innenfor et bredt doseintervall.

Den absolutte biotilgjengeligheten av cyproteronacetat er nesten fullstendig (88 % av dosen).

Distribusjon

Inntak av 50 mg cyproteronacetat gir maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 140 ng/ml etter ca. 3 timer. Deretter minsker plasmanivået i løpet av et intervall på 24-120 timer, med en terminal halveringstid på $43,9 \pm 12,8$ timer. Totalclearance av cyproteronacetat fra plasma er $3,5 \pm 1,5$ ml/minutt/kg.

Cyproteronacetat er nesten uten unntak bundet til plasmaalbumin. Ca. 3,5 - 4 % av den totale mengden er ubundet. Proteinbindingen er uspesifikk, og forandringer i nivåene i kjønnshormonbindende globulin påvirker derfor ikke cyproteronacetatets farmakokinetikk.

Ut fra den lange halveringstiden i den terminale fordelingsfasen fra plasma (serum) og det daglige inntaket, kan det forventes akkumulering av cyproteronacetat i serum med en faktor på 3 ved gjentatt daglig administrering.

Metabolisme/Biotransformasjon

Cyproteronacetat metaboliseres via ulike ruter, inkludert hydroksylering og konjugering. Hovedmetabolitten i humant plasma er 15 beta-hydroksyderivatet. Fase I-metabolisme av cyproteronacetat katalyseres hovedsakelig via cytokrom P450-enzymet CYP3A4.

Eliminasjon

En del av dosen utskilles uforandret med galle. Det meste av dosen utskilles som metabolitter i urin/galle i forholdet 3:7. Utskillelse via nyre og galle skjer med en halveringstid på 1,9 dager. Metabolitter ble eliminert fra plasma med en lignende hastighet (halveringstid 1,7 dager).

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering.

I eksperimentelle undersøkelser ble det sett kortikosteroidliknende effekter på binyrene hos rotter og hunder ved høye doser, noe som kan indikere liknende effekter hos mennesker ved høyeste anbefalte dose (300 mg/dag).

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonstoksiske dyrestudier har vist feminisering av hannfostre. Liknende effekt på mennesker kan ikke utelukkes, selv om det ikke er sett hos nyfødte gutter som har vært eksponert for cyproteronacetat *in utero*.

Den midlertidige hemmingen av fertilitet hos hannrotter ved daglig oral behandling viste på ingen måte at behandling med Androcur førte til skade på spermier som kunne gi misdannelser eller nedsatt fertilitet hos avkommet.

Genotoksitet og karsinogenitet

Cyproteronacetat viste ikke gentoksiske egenskaper i konvensjonelle studier av gentoksisitet. Imidlertid er det sett dannelse av DNA-addukter (og en økning i DNA-reparasjonsaktivitet) i leverceller fra rotter og aper, samt i nylig isolerte, humane leverceller. Nivået av DNA-addukter i leverceller hos hund var svært lavt. Adduktdannelsen i rotte og ape er sett ved systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende det som kan forventes i mennesker ved det anbefalte doseregimet for cyproteronacetat.

Videre er det sett økt mutasjonsfrekvens i transgene rotter som var bærere av et bakterielt gen med økt detekterbarhet for mutasjoner. Det er også sett økt insidens av fokale, mulig preneoplastiske leverlesjoner hvor cellulære enzymer var endret hos hunnrotter.

Undersøkelser av cyproteronacetats tumorigene potensiale hos gnagere viste ingen indikasjon på spesifikke tumorfremkallende egenskaper. Man må likevel ha i tankene at kjønnssteroider kan fremme vekst av visse hormonavhengige vev og tumorer.

Samlet foreligger det ingen data som tilsier at Androcur ikke kan brukes til mennesker dersom preparatet brukes i henhold til gitt indikasjon og doseanbefalinger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

laktosemonohydrat
maissstivelse
povidon 25
silika, kolloidal, vannfri
magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glassflaske, glass type III. Lokk av polyetylen (LDPE). Barnesikret.
Pakningstørrelse: 50 tabletter

PVC/aluminiumsblistre
Pakningsstørrelse: 50 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublin 9,
D09 V504,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5890

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

20.05. 1974/ 20.05.2004

10. OPPDATERINGSDATO

31.10.2024