

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Androcur[®]
(Cyproterone acetate)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Androcur[®] ελαιώδες ενέσιμο διάλυμα, 300 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 φύσιγγα Androcur[®] των 3 ml περιέχει 300 mg οξικής κυπροτερόνης σε ελαιώδες διάλυμα.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Ελαιώδες ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης σε ενήλικες άνδρες, όπου η καταστολή των ανδρικών ορμονών μπορεί να έχει ευεργετικό χαρακτήρα
- Αντιανδρογονική θεραπεία σε ανεγχείρητο καρκίνο του προστάτη
 - 1) για την καταστολή των εξάρσεων (FLARE) σε αρχική θεραπεία με ανάλογα της GnRH (GONADOTROPIN - RELEASING HORMONE)
 - 2) σε μακρόχρονη καταπραυντική θεραπεία όπου τα ανάλογα της GnRH ή η χειρουργική επέμβαση είναι αναποτελεσματικά, μη ανεκτά ή αντενδείκνυνται (μονοθεραπεία)
 - 3) στην θεραπεία των παροξυσμικών αγγειοκινητικών διαταραχών με δερματική εκδήλωση (HOT FLUSHES), σε ασθενείς υπό θεραπεία με ανάλογα της GnRH ή που έχουν υποστεί ορχεκτομή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Androcur[®] πρέπει να ενίεται ενδομυϊκά, όπως όλα τα ελαιώδη διαλύματα. Οι μικρής διάρκειας αντιδράσεις των ασθενών, οι οποίες εμφανίζονται σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ένεση ελαιωδών διαλυμάτων (ερεθισμός βήχα, παροξυσμός βήχα, δύσπνοια) αποφεύγονται σύμφωνα με την πείρα με ιδιαίτερα βραδεία ένεση. Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται με πολύ αργό ρυθμό. Το Androcur[®] προορίζεται αυστηρά για ενδομυϊκή ένεση. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφεύγεται η ενδαγγειακή ένεση.

- **Καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης σε ενήλικες άνδρες, όπου η καταστολή των ανδρικών ορμονών μπορεί να έχει ευεργετικό χαρακτήρα**

Γενικά ενίεται ανά 10 - 14 ημέρες 1 φύσιγγα βαθιά ενδομυϊκά. Εάν σε εξαιρετικές περιπτώσεις η δράση είναι ανεπαρκής, μπορούν να χορηγηθούν ανά 10 -14 ημέρες 2 φύσιγγες, κατά προτίμηση στον δεξιό και αριστερό γλουτό.

Όταν εμφανιστεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα, να γίνει δοκιμή μείωσης της δοσολογίας, μεγαλώνοντας βαθμιαία τα διαλείμματα μεταξύ των ενέσεων.

Για να σταθεροποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα, είναι απαραίτητο να χορηγείται το Androcur[®] για μακρότερο χρονικό διάστημα, εάν είναι δυνατόν με σύγχρονη χρήση ψυχοθεραπευτικών μέτρων.

- **Ανεγχείρητος καρκίνος του προστάτη**

- ο Για τη μείωση της δράσης των επινεφριδιακών ανδρογόνων κατόπιν ορχεκτομής:
ανά 14 ημέρες 1 φύσιγγα βαθιά ενδομυϊκά
- ο Χωρίς ορχεκτομή ή σε συνδυασμό με ανάλογα της LHRH:
εβδομαδιαία 1 φύσιγγα βαθιά ενδομυϊκά

Όταν επέλθει μείωση ή ύφεση, δεν πρέπει ούτε η θεραπεία να διακοπεί ούτε η δόση να μειωθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το Androcur δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος.

Καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης σε ενήλικες άνδρες

- Ηπατικές παθήσεις
- Σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor
- Προηγηθέντες ή υφιστάμενοι ηπατικοί όγκοι
- Φθοροποιές παθήσεις
- Βαριά χρόνια κατάθλιψη
- Προηγηθείσες ή υφιστάμενες θρομβοεμβολικές καταστάσεις
- Βαριά μορφή διαβήτη με αγγειακές αλλοιώσεις
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Androcur®.

Αντιανδρογονική θεραπεία σε ανεγχείρητο καρκίνο του προστάτη

- Ηπατικές παθήσεις
- Σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor
- Προηγηθέντες ή υφιστάμενοι ηπατικοί όγκοι (μόνο όταν δεν οφείλονται σε μεταστάσεις από καρκίνωμα του προστάτη)
- Εκφυλιστικές παθήσεις (πλην του ανεγχείρητου καρκίνου του προστάτη)
- Βαριά χρόνια κατάθλιψη
- Υφιστάμενες θρομβοεμβολικές καταστάσεις
- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Androcur®.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχει αναφερθεί εμφάνιση (πολλαπλών) μηνιγγιωμάτων σε σχέση με την παρατεταμένη χρήση (έτη) οξικής κυπροτερόνης σε δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 25 mg την ημέρα. Εάν σε ένα ασθενή που λαμβάνει Androcur διαγνωσθεί μηνιγγίωμα, η θεραπεία με Androcur πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπό την ένδειξη “Καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης σε ενήλικες άνδρες”, η ταυτόχρονη χρήση οινόπνευματος είναι δυνατόν να μειώσει, λόγω της διεγερτικής του επίδρασης, την κατασταλτική στις ορμές δράση του Androcur®.

Το Androcur® δεν πρέπει να χορηγείται πριν από το τέλος της ήβης, διότι δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί μία δυσμενής επίδραση στην ανάπτυξη του ύψους και στις ενδοκρινικές λειτουργίες που δεν έχουν ακόμη σταθεροποιηθεί.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τακτικά η λειτουργία του ήπατος, των επινεφριδίων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Σε ασθενείς που έλαβαν 200 -300 mg οξικής κυπροτερόνης, έχει αναφερθεί άμεση ηπατοτοξικότητα, θανατηφόρος σε μερικές περιπτώσεις, περιλαμβάνουσα ίκτερο, ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια. Οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη.

Η τοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη και αναπτύσσεται συνήθως μερικούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Πριν από τη θεραπεία και οποτεδήποτε υπάρξουν συμπτώματα ή ενδείξεις ηπατοτοξικότητας, πρέπει να γίνουν δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Εάν η ηπατοτοξικότητα επιβεβαιωθεί, πρέπει να σταματήσει η χορήγηση της οξικής κυπροτερόνης, εκτός εάν η ηπατοτοξικότητα μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία, π.χ. μεταστατική νόσο. Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση της οξικής κυπροτερόνης θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο εάν το πιθανό όφελος είναι μεγαλύτερο του κινδύνου.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καλοήθεις και, σε ακόμα σπανιότερες περιπτώσεις, κακοήθεις όγκοι του ήπατος, οι οποίοι σε μεμονωμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε απειλητική για τη ζωή ενδοκοιλιακή αιμορραγία, παρατηρήθηκαν μετά από τη χρήση στεροειδών του φύλου, στα οποία ανήκει επίσης η

ουσία που περιέχεται στο Androcur®. Εάν παρουσιαστούν σοβαρά ενοχλήματα στην άνω κοιλία, διόγκωση του ήπατος ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία πρέπει, κατά τη διαφορική διάγνωση, να ληφθεί υπόψη και η περίπτωση του ηπατικού όγκου.

Η ύπαρξη διαβήτη απαιτεί αυστηρή προσεκτική παρακολούθηση.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, το Androcur® είναι δυνατόν να επιφέρει αίσθημα δύσπνοιας, όταν χορηγηθεί σε υψηλή δοσολογία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση η διεγερτική δράση στην αναπνοή, η οποία είναι γνωστή για την προγεστερόνη και τα συνθετικά προγεστεροειδή, η οποία συνοδεύεται από υποκαπνία και αντιροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση και η οποία δεν απαιτεί θεραπεία.

Έχει αναφερθεί η εμφάνιση θρομβοεμβολικών συμβάντων σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν Androcur®, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί μια αιτιώδης σχέση. Ασθενείς με προγενέστερα αρτηριακά ή φλεβικά θρομβωτικά/ θρομβοεμβολικά συμβάντα (π.χ. βαθιά φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή με ιστορικό αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων ή με προχωρημένες κακοήθειες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο περαιτέρω θρομβοεμβολικών συμβάντων.

Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, στους οποίους έχουν προηγηθεί θρομβοεμβολικές καταστάσεις ή με βαριάς μορφής διαβήτη με αγγειακές επιπλοκές ή με ύπαρξη δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, πρέπει να εκτιμηθεί προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της χρήσης, και η απόφαση για τη χορήγηση του Androcur® να παίρνεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

Το Androcur® πρέπει να ενίεται ενδομυϊκά, όπως όλα τα ελαιώδη διαλύματα. Οι μικρής διάρκειας αντιδράσεις των ασθενών, οι οποίες εμφανίζονται σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ένεση ελαιωδών διαλυμάτων (ερεθισμός βήχα, παροξυσμός βήχα, δύσπνοια) αποφεύγονται σύμφωνα με την πείρα με ιδιαίτερα βραδεία ένεση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ανάγκη σε από το στόμα αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη μπορεί να διαφοροποιηθεί.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, εφόσον αυτό το φάρμακο μεταβολίζεται από το CYP3A4, είναι αναμενόμενο ότι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η κλοτριμαζόλη, η ριτοναβίρη και άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 αναστέλλουν το μεταβολισμό της οξικής κυπροτερόνης. Αντίθετα, επαγωγείς του CYP3A4 όπως π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη και προϊόντα που περιέχουν St. John's wort (υπερικό/ βαλσαμόχορτο) μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της οξικής κυπροτερόνης.

Με βάση τις μελέτες *in vitro*, είναι πιθανή μια αναστολή των ενζύμων κυτοχρώματος P450 CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 και 2D6 σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις οξικής κυπροτερόνης 3 φορές 100 mg την ημέρα.

Ο κίνδυνος μυοπάθειας ή ραβδομυόλυσης σχετιζόμενης με στατίνες, μπορεί να είναι αυξημένος όταν αυτοί οι αναστολείς HMGCoA (στατίνες), οι οποίοι μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4, συγχωρηθούν με υψηλές θεραπευτικές δόσεις οξικής κυπροτερόνης, καθώς μοιράζονται την ίδια μεταβολική οδό.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν εφαρμόζεται διότι το προϊόν δεν προορίζεται για χρήση από γυναίκες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ασθενείς, των οποίων η εργασία απαιτεί αυξημένη πνευματική συγκέντρωση (π.χ. ενεργή συμμετοχή στην κυκλοφορία, επίβλεψη μηχανών), πρέπει να λάβουν υπόψη ότι το Androcur® μπορεί να επιφέρει κόπωση και μείωση της ενεργητικότητας, αλλά και να επηρεάσει την ικανότητα πνευματικής συγκέντρωσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει αναφερθεί εμφάνιση (πολλαπλών) μηνιγγιωμάτων σε σχέση με την παρατεταμένη χρήση (έτη) οξικής κυπροτερόνης σε δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 25 mg την ημέρα.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του Androcur[®] παρατίθενται στην παράγραφο “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε χρήστες της οξικής κυπροτερόνης (δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου), αλλά χωρίς η σχέση των ενεργειών αυτών με το Androcur[®] να έχει επιβεβαιωθεί ή καταρριφθεί, είναι οι ακόλουθες:

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA v. 8.0	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 και < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 και < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 και < 1/1000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αυξημένο βάρος ή μειωμένο βάρος			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μειωμένη λίμπιντο, δυσλειτουργία της στύσης	Κατάθλιψη Ανησυχία (προσωρινά)			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Οστεοπόρωση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αναστρέψιμη αναστολή της σπερματογένεσης	Γυναικομαστία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Εξάψεις Εφίδρωση			

Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA (έκδοση 8.0) για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας. Συνώνυμα ή σχετιζόμενες καταστάσεις δεν παρατίθενται, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη.

Υπό θεραπεία με Androcur[®], η σεξουαλική ορμή και ικανότητα είναι μειωμένες και η λειτουργία των γονάδων αναστέλλεται. Αυτές οι μεταβολές είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων, το Androcur[®] αναστέλλει τη σπερματογένεση, η οποία επανέρχεται μέσα σε λίγους μήνες, μετά το τέλος της θεραπείας.

Το Androcur[®] μπορεί να οδηγήσει σε γυναικομαστία (μερικά συνδυασμένα με ευαισθησία κατά την επαφή των θηλών). Τα φαινόμενα αυτά υποχωρούν γενικά μετά τη διακοπή του σκευάσματος.

Όπως και με άλλες αντιανδρογονικές θεραπείες, η μακροχρόνια στέρηση των ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσει τους άρρενες ασθενείς σε οστεοπόρωση.

Καλοήθη εγκεφαλικά μηνιγγιώματα έχουν αναφερθεί σε σχέση με μακροχρόνια χρήση (αρκετά χρόνια) του Androcur σε δόσεις των 25 mg και άνω.

4.9 Υπερδοσολογία

Μελέτες οξείας τοξικότητας μετά από μεμονωμένη χορήγηση έδειξαν πως η οξική κυπροτερόνη, η δραστική ουσία του Androcur[®], μπορεί να καταταχθεί στις πρακτικά μη τοξικές ουσίες. Επίσης, δεν πρέπει να αναμένεται κίνδυνος δηλητηρίασης μετά από εφάπαξ λανθασμένη λήψη πολλαπλής δόσης από εκείνη που συνιστάται για θεραπευτικούς σκοπούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: G03HA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Androcur[®] είναι ένα ορμονικό προϊόν με αντιανδρογόνο δράση. Υπό την επίδραση του Androcur[®], η σεξουαλική ορμή και ικανότητα μειώνονται, και αναστέλλεται η λειτουργία των γεννητικών αδένων. Οι λειτουργίες αυτές επανέρχονται μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η οξική κυπροτερόνη αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δράση των ανδρογόνων και των οργάνων-στόχων αυτών, π.χ. προστατεύει τον προστάτη από ανδρογόνα, τα οποία προέρχονται από τους γεννητικούς αδένες και/ή τον φλοιό των επινεφριδίων.

Η οξική κυπροτερόνη έχει κεντρική ανασταλτική δράση. Η αντιγοναδοτροπική δράση οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης της τεστοστερόνης στους όρχεις, και ως εκ τούτου, σε μείωση της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης στον ορό.

Όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις οξικής κυπροτερόνης, έχει παρατηρηθεί περιστασιακή τάση ελαφράς αύξησης των επιπέδων της προλακτίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, η οξική κυπροτερόνη αποδεσμεύεται αργά και ολοκληρωτικά από την ενδομυϊκή αποθήκευση. Τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό επιτεύχθηκαν μετά από περίπου 2 - 3 ημέρες, με 180 ± 54 ng/ml. Στη συνέχεια, τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό μειώθηκαν, με τελικό ημίσειο χρόνο ζωής $4 \pm 1,1$ ημέρες. Η ολική κάθαρση της οξικής κυπροτερόνης από τον ορό προσδιορίστηκε σε $2,8 \pm 1,4$ ml/min/kg. Η οξική κυπροτερόνη μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένων των υδροξυλιώσεων και των συζεύξεων. Ο κύριος μεταβολίτης της στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το 15β-υδροξυ-παράγωγό της. Ο μεταβολισμός της φάσης 1 της οξικής κυπροτερόνης, καταλύεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 του ενζύμου CYP3A4.

Ένα μέρος της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο με το υγρό της χολής. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης απεκκρίνεται υπό την μορφή μεταβολιτών με τα ούρα και τα κόπρανα. Η οξική κυπροτερόνη είναι σχεδόν αποκλειστικά συνδεδεμένη με τις λευκωματίνες του πλάσματος. Περίπου το 3,5 - 4,0 % της ολικής ποσότητας του φαρμάκου βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή. Επειδή η σύνδεση με τις πρωτεΐνες δεν είναι ειδική, οι μεταβολές στα επίπεδα της SHBG δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της οξικής κυπροτερόνης. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της τελικής φάσης απομάκρυνσης από το πλάσμα (ορό) και των 7ήμερων χρονικών διαστημάτων χορήγησης, αναμένεται μία συσσώρευση της οξικής κυπροτερόνης κατά την επανειλημμένη χορήγηση. Μία ισορροπία μεταξύ της αποδέσμευσης του φαρμάκου από το σημείο αποθήκευσης και την απομάκρυνσή του αναμένεται περίπου μετά από 5 εβδομάδες.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της οξικής κυπροτερόνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση υπολογίζεται πως είναι πλήρης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

- Συστηματική τοξικότητα

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κανένα ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

- Τοξικότητα αναπαραγωγής

Η προσωρινή αναστολή της λειτουργίας των γεννητικών αδένων σε αρσενικούς αρουραίους, η οποία επιτεύχθηκε με την καθημερινή από του στόματος χορήγηση, δεν υποδηλώνει με καμία ένδειξη πως το Androcur® μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των σπερματοζωαρίων, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει αιτία δυσπλασιών ή μείωσης της γονιμότητας των απογόνων.

- Γονοτοξικότητα και ογκογεννητικότητα

Γενικά αποδεκτές, πρώτης επιλογής δοκιμασίες γενετικής τοξικότητας έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα, όταν εφαρμόστηκαν με την οξική κυπροτερόνη. Ωστόσο, περαιτέρω δοκιμασίες έδειξαν ότι η οξική κυπροτερόνη έχει δυνατότητα να σχηματίζει προϊόντα σύνδεσης με το DNA και να προκαλεί αύξηση της επανορθωτικής ικανότητας του DNA, σε ηπατικά κύτταρα αρουραίων και πιθήκων, καθώς και σε πρόσφατα απομονωθέντα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, ενώ το επίπεδο συμπλεγμάτων DNA στα ηπατικά κύτταρα των σκύλων ήταν υπερβολικά χαμηλό.

Ο σχηματισμός αυτών των συμπλεγμάτων DNA παρουσιάστηκε σε επίπεδα συστημικής έκθεσης που θεωρούνται αναμενόμενα στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για την οξική κυπροτερόνη. Ένα *in vivo* αποτέλεσμα της θεραπείας με οξική κυπροτερόνη ήταν η αύξηση της εμφάνισης εστιακών ηπατικών βλαβών, πιθανά προκαρκινικών, όπου τα κυτταρικά ένζυμα αλλοιώθηκαν σε θηλυκούς αρουραίους, καθώς και η αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων σε διαγονιδιακούς ποντικούς που φέρουν ένα βακτηριακό γονίδιο, το οποίο αποτελεί στόχο μεταλλάξεων.

Η κλινική εμπειρία μέχρι σήμερα, καθώς και εμπεριστατωμένες επιδημιολογικές μελέτες, δεν επιβεβαιώνουν την εμφάνιση αυξημένης συχνότητας ηπατικών όγκων στον άνθρωπο. Επίσης, έρευνες για την τερατογεννητική επίδραση της οξικής κυπροτερόνης σε τρωκτικά δεν φανέρωσαν πιθανότητα ειδικής τερατογενετικής επίδρασης. Ωστόσο, πρέπει να υπενθυμίσουμε πως τα στεροειδή του φύλου μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

Συνολικά, τα διαθέσιμα ευρήματα δεν αποτελούν λόγο για τη μη χρήση του Androcur® σε ανθρώπους, εφόσον χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσεως για τη δεδομένη ένδειξη και στη συνιστώμενη δοσολογία.

Σε πειραματικές έρευνες παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σκύλους επιδράσεις στα επινεφρίδια, όμοιες με εκείνες των κορτικοειδών, μετά από υψηλές δόσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να εμφανιστούν και στον άνθρωπο στην υψηλότερη συνιστώμενη δοσολογία (300 mg ημερησίως).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Εκδοχα

Castor oil for injection
Benzyl benzoate

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Καμία

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κεχριμπαρόχρωμες φύσιγγες των 3 ml, από γυαλί τύπου I.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται προσεκτικά, ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος να πέσουν σε παιδικά χέρια.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Σωρού 18-20

15125 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ. 0030 210 6187500

Τηλ. χωρίς χρέωση: 800 11 30 900

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40567/15-6-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

4-5-1989 / 2-2-2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Σεπτέμβριος 2009