

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Androcur®
(Cyproterone acetate)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Androcur® δισκία, 50 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 δισκίο Androcur® περιέχει 50 mg οξικής κυπροτερόνης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης και θεραπεία σεξουαλικής παρέκκλισης 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 καταπραϋντική θεραπεία όπου τα ανάλογα της GnRH ή η χειρουργική επέμβαση είναι αναποτελεσματικά, μη ανεκτά, αντενδείκνυνται ή όπου προτιμάται η από του στόματος θεραπεία (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

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

Τα δισκία να παίρνονται μετά το γεύμα, με κάποιο υγρό. Για την αρχική θεραπεία, η ημερήσια δόση ανέρχεται γενικά σε δύο φορές από 1 δισκίο Androcur® 50 mg. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αύξηση της δόσης σε 2 δισκία δύο φορές ημερησίως ή ακόμα και σε 2 δισκία τρεις φορές ημερησίως για σύντομο χρονικό διάστημα. Όταν επιτευχθεί ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, δοκιμάζουμε τη διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος με την κατά το δυνατόν μικρότερη δόση. Συχνά, είναι αρκετό δύο φορές ημερησίως από ½ δισκίο. Η ρύθμιση σε δόση συντήρησης και η διακοπή να μη γίνονται ποτέ απότομα, αλλά να μειώνονται βαθμιαία. Στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει να μειώνεται η ημερήσια δόση - κάθε φορά σε χρονικά διαστήματα μερικών εβδομάδων - κατά 1 δισκίο ή καλύτερα κατά ½ δισκίο.

Για τη σταθεροποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι απαραίτητη η λήψη του Androcur® για μακρότερο χρονικό διάστημα και, εάν είναι δυνατόν, υπό σύγχρονη λήψη ψυχοθεραπευτικών μέτρων.

- Αντιανδρογονική θεραπεία σε ανεγχείρητο καρκίνο του προστάτη**

2 δισκία Androcur® 50 mg δύο έως τρεις φορές ημερησίως (=200 – 300 mg).

Τα δισκία να παίρνονται μετά το γεύμα, με κάποιο υγρό.

Δεν πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία ούτε να μειώνεται η δοσολογία όταν παρουσιάζεται βελτίωση ή

ύφεση.

1) για την καταστολή των εξάρσεων (FLARE) σε αρχική θεραπεία με ανάλογα της GnRH (GONADOTROPIN - RELEASING HORMONE):

Αρχικά, 2 δισκία Androcur® 50 mg δύο φορές ημερησίως (= 200 mg) ως μονοθεραπεία επί 5-7 ημέρες, στη συνέχεια 2 δισκία Androcur® 50 mg δύο φορές ημερησίως (= 200 mg) μαζί με έναν GnRH αγωνιστή, στη δοσολογία που συνιστάται από τον παρασκευαστή του σκευάσματος.

2) σε μακρόχρονη καταπραϋντική θεραπεία όπου τα ανάλογα της GnRH ή η χειρουργική επέμβαση είναι αναποτελεσματικά, μη ανεκτά, αντενδείκνυνται ή όπου προτιμάται η από του στόματος θεραπεία (μονοθεραπεία): 200 – 300 mg ημερησίως

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:

συνιστάται μία χαμηλότερη αρχική δόση, προοδευτικά αυξανόμενη μέχρι την επίτευξη ικανοποιητικού αποτελέσματος. Συνήθως, 1-3 δισκία Androcur® 50 mg ημερησίως (50-150 mg) με αυξανόμενη τιτλοποίηση έως και σε 2 δισκία τρεις φορές ημερησίως (300 mg), εφόσον είναι απαραίτητο.

4.3 Αντενδείξεις

Καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης σε ενήλικες άνδρες

- Ηπατικές παθήσεις, ίκτερος
- Σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor
- Προηγηθέντες ή υφιστάμενοι ηπατικοί όγκοι
- Εκφυλιστικές 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, ίκτερος
- Σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor
- Προηγηθέντες ή υφιστάμενοι ηπατικοί όγκοι (μόνο όταν δεν οφείλονται σε μεταστάσεις από καρκίνωμα του προστάτη)
- Φθοροποιές 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

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 ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Σε ασθενείς που έλαβαν 200 - 300 mg οξικής κυπροτερόνης, έχει αναφερθεί άμεση ηπατοτοξικότητα, θανατηφόρος σε μερικές περιπτώσεις, συνοδευόμενη από ίκτερο, ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια.

Οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη.

Η τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη 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, καλοήθειες και, σε ακόμα σπανιότερες περιπτώσεις, κακοήθειες 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 σακχαρώδη διαβήτη απαιτεί αυστηρή προσεκτική παρακολούθηση.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, το Androcur® είναι δυνατόν να προκαλέσει 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 προγεστερινοειδή, η οποία συνοδεύεται από υποκαπνία και αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση και τα οποία δεν απαιτούν θεραπεία.

Έχει αναφερθεί 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.

Αναφορικά με την ένδειξη «Καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης και θεραπεία σεξουαλικής παρέκκλισης σε ενήλικες άνδρες», η ταυτόχρονη χρήση οινόπνευματος είναι δυνατόν να μειώσει, λόγω της διεγερτικής του επίδρασης, την κατασταλτική στις ορμές δράση του Androcur®.

Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, στους οποίους έχουν προηγηθεί θρομβοεμβολικές καταστάσεις ή με επιπλεγμένο με αγγειακές αλλοιώσεις σακχαρώδη διαβήτη ή με δρεπανοκυτταρική αναιμία, 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.

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 θα 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 οι αναστολείς του ενζύμου HMGCoA (στατίνες), που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4, συγχωρηγούνται 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® 50 mg μπορεί να επιφέρει κόπωση και μείωση της ενεργητικότητας, αλλά και να επηρεάσει την ικανότητα πνευματικής συγκέντρωσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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.

Στους άνδρες ασθενείς, 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 θεραπείας αρκετών εβδομάδων, το Androcur® αναστέλλει τη σπερματογένεση και μειώνει τη γενετήσια ορμή, η οποία επανέρχεται μέσα σε λίγους μήνες, μετά το τέλος της θεραπείας.

Το Androcur® μπορεί να προκαλέσει γυναικομαστία (μερικά συνδυασμένη 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 προκαλέσει στους άρρενες ασθενείς οστεοπόρωση.

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.

Στον άνδρα, 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 στα όργανα στόχους 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 στην έκκριση των γοναδοτροπινών. Η αντιγοναδοτροπική δράση οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης της τεστοστερόνης στους όρχεις, και ως εκ τούτου, σε μείωση της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης στον ορό.

Η αντιγοναδοτροπική δράση της οξικής κυπροτερόνης ασκείται επίσης όταν η ουσία συγχωρηγείται με GnRH αγωνιστές. Η αρχική αύξηση της τεστοστερόνης που προκλήθηκε από αυτή την ομάδα ουσιών, ελαττώνεται από την οξική κυπροτερόνη.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από τη χορήγησή της από το στόμα, η οξική κυπροτερόνη απορροφάται ολοκληρωτικά σε ευρύ όριο δόσης. Η πρόσληψη 50 mg οξικής κυπροτερόνης έχει ως αποτέλεσμα μέγιστα επίπεδα στον ορό 140 ng/ml σε περίπου 3 ώρες. Μετά, τα επίπεδα στον ορό μειώνονται σε χρονικό διάστημα 24 έως 120 ωρών, με τελικό χρόνο ημιζωής $43,9 \pm 12,8$ ωρών. Η ολική κάθαρση της οξικής κυπροτερόνης από τον ορό προσδιορίστηκε σε $3,5 \pm 1,5$ 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 ενζύμου του κυτοχρώματος P450, CYP3A4.

Ένα μέρος της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο με το υγρό της χολής. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης απεκκρίνεται υπό την μορφή μεταβολιτών σε ποσοστό, ούρα : χολή = 3:7. Η απέκκριση μέσω των νεφρών και της χολής προσδιορίστηκε πως διεξάγεται με χρόνο ημίσειας ζωής 1,9 ημερών. Οι μεταβολίτες από το πλάσμα αποικοδομούνται με παρόμοια ταχύτητα (χρόνος ημίσειας ζωής 1,7 ημερών).

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 της καθημερινής πρόσληψης, η οξική κυπροτερόνη συσσωρεύεται κατά 3 φορές κατά την επανειλημμένη καθημερινή χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της οξικής κυπροτερόνης είναι σχεδόν πλήρης (88%).

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.

- Εμβρυοτοξικότητα/ τερατογεννητικότητα

Έρευνες εμβρυοτοξικότητας της οξικής κυπροτερόνης δεν έδειξαν επιδράσεις, ενδεικτικές μίας γενικής τερατογενετικής δράσης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά την εμβρυική οργανογένεση πριν από την ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Η χορήγηση οξικής κυπροτερόνης, στις υψηλότερες δόσεις, κατά τη διάρκεια της ορμονοεξαρτώμενης φάσης της διαφοροποίησης των γεννητικών οργάνων θα μπορούσε να προκαλέσει θηλεοποίηση σε άρρενα έμβρυα. Η παρακολούθηση αρρένων νεογνών βρεφών που είχαν εκτεθεί στην οξική κυπροτερόνη κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έδειξε σημεία θηλεοποίησης. Ωστόσο, η εγκυμοσύνη αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του Androcur®.

- Τοξικότητα αναπαραγωγής

Η προσωρινή αναστολή της λειτουργίας των γεννητικών αδένων σε αρσενικούς αρουραίους, η οποία επιτεύχθηκε με την καθημερινή από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου, δεν έδειξε 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 τη 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 τερατογενετική επίδραση της οξικής κυπροτερόνης σε τρωκτικά δεν επέδειξαν 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

lactose, maize starch, polyvidone 25, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate

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

Κεχριμπαρόχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, , από γυαλί τύπου I, που περιέχει 50 δισκία.

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 ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ABEE

Σωρού 18-20

15125 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ. 0030 210 6187500

Τηλ. χωρίς χρέωση: 800 11 30 900

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 68318/25-9-09

ΚΥΠΡΟΣ: S00053

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

ΕΛΛΑΔΑ: 04-11-1980 / 12-9-2003

ΚΥΠΡΟΣ: 29/7/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Σεπτέμβριος 2006