

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ANDROCUR® 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 100 mg siproteron asetat içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir tablet 194.0 mg laktoz monohidrat (184,3 mg laktoz) içermektedir.

Tüm yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzü çentikli, çentiğin her iki yüzünde "LA" kabartısı ve diğer yüzde düzgün bir altıgen olan beyaz ila hafif sarımsı tablet. Tablet iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ameliyat edilemeyen prostat karsinomunda antiandrojen tedavisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

Günde 2-3 kez, 1 tablet ANDROCUR® 100 mg (= 200 - 300 mg). Günlük maksimum doz 300 mg.

İyileşme ya da remisyona girdikten sonra tedaviye ara verilmemeli ya da doz azaltılmamalıdır.

GnRH-agonistleri ile kombine tedavide, başlangıçta yükselen androjen düzeylerine karşı: Önerilen doz şudur: Başlangıçta 5-7 gün süre ile günde 2 kez tek başına 1 tablet (= 200 mg) ANDROCUR® 100 mg, daha sonra 3-4 hafta süre ile günde 2 kez 1 tablet ANDROCUR® 100 mg (=200 mg) ruhsat sahibi tarafından önerilen dozda bir GnRH-agonisti ile birlikte (GnRH agonisti ürün bilgilerine bakınız).

Orşiektomi geçiren veya GnRH agonistleri ile kombine tedavi uygulanan hastalarda sıcak basmalarını tedavi etmek için:

Günde ½ - 1 ½ tablet ANDROCUR® 100 mg (50-150 mg), şayet gerekli ise doz tedricen günde 3 defa 1 tablet'e kadar (300 mg) arttırılabilir.

Uygulama şekli :

Tabletler yemeklerden sonra yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlamasına gerek olduğunu destekleyen veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği: ANDROCUR®'un, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkililiğine dair yeterli veri bulunmadığı için, erkek çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda, doz ayarlaması gerektiğini destekleyen veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Karaciğer hastalıkları,
- Dubin-Johnson Sendromu ve Rotor Sendromu,
- Geçirilmiş veya mevcut karaciğer tümörleri (yalnızca bu tümörler prostat karsinomu metastazlarına bağlı değilse),
- Meninjiyom varlığı veya öyküsü,
- Kilo kaybına neden olan hastalıklar (ameliyat edilemeyen prostat kanseri haricinde),
- Ağır kronik depresyon,
- Mevcut tromboembolik süreçler,
- ANDROCUR®'un formülündeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer

ANDROCUR® ile tedavi edilen hastalarda, sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliğini içeren direkt karaciğer toksisitesi gözlemlenmiştir. 100 mg ve üzeri dozlarda ölümle sonuçlanan vakalar da bildirilmiştir. Bildirilen ölümcül olguların çoğu ilerlemiş prostat karsinomu olan erkeklerdir. Toksikite doza bağlıdır ve genellikle tedaviye başladıktan aylar sonra gelişir. Karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında düzenli aralıklarla ve hepatotoksisiteyi düşündüren semptom ve işaretler ortaya çıktığında yapılmalıdır. Hepatotoksisite doğrulandığında veya metastatik hastalık gibi başka bir nedenle açıklanamadığında, ANDROCUR® tedavisi kesilir; başka bir nedenin varlığında ise sadece beklenen fayda riskten fazla ise ANDROCUR® tedavisine devam edilmelidir.

ANDROCUR® kullanımından sonra, yaşamı tehdit edebilecek intraabdominal kanamalara yol açabilen benign ve malign karaciğer tümörleri gözlenmiştir. Şiddetli üst batın şikayetleri, karaciğer büyümesi veya intraabdominal kanama belirtileri görüldüğünde, ayırıcı tanıda karaciğer tümörü de düşünülmelidir.

Meninjiyom

Siproteron asetatın günde 25 mg ve üzeri dozlarda uzun süreli kullanımıyla (yıllarca) ilişkili meninjiyom oluşumu (tek ve birden fazla) bildirilmiştir. ANDROCUR® ile tedavi edilen bir hastada meninjiyom teşhis edilirse ANDROCUR® tedavisi kesilmelidir (bkz. bölüm 'Kontrendikasyonlar').

Tromboembolik olaylar

ANDROCUR® kullanan hastalarda tromboembolik olaylar gözlenmiştir, ancak nedensel bir ilişki ortaya konamamıştır. Arteriyel veya venöz trombotik/tromboembolik olay (derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü gibi) veya serebrovasküler olay öyküsü veya ilerlemiş maligniteleri olan hastalarda tromboembolik olay riski daha yüksektir.

Tromboembolik süreç öyküsü veya orak hücreli anemi veya damar değişikliklerinin eşlik ettiği ağır diyabeti olan ameliyat edilemeyen prostat karsinomlu hastalarda ANDROCUR® tedavisinin yarar ve riski bireysel olarak özenle değerlendirilmelidir.

Anemi

ANDROCUR® tedavisi sırasında anemi bildirilmiştir. Dolayısıyla tedavi sırasında kırmızı kan hücresi sayısı düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Diyabet

Hastada diyabet varsa yakın medikal takip gerekir çünkü oral antidiyabetik ya da insülin ihtiyacı ANDROCUR® tedavisi sırasında değişebilir (bkz 4.3 Kontrendikasyonlar).

Nefes darlığı

Yüksek doz ANDROCUR® tedavisi altında bazı hastalarda nefes darlığı hissi oluşabilir. Bu gibi vakalarda ayırıcı tanıda progesteron ve sentetik progestagenlerin, hipokapni ve kompanse respiratuar alkalozun eşlik ettiği ve tedavisine gerek olmadığı düşünülen, solunumu uyarıcı etkileri de düşünülmelidir.

Adrenokortikal fonksiyon

Preklinik çalışmalar ANDROCUR®'un kortikoid benzeri etkisine bağlı olası bir süpresyona işaret ettiğinden tedavi sırasında adrenokortikal fonksiyon düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz 5.3 Preklinik güvenlilik verileri).

Laktoz:

ANDROCUR® 100, tablet başına 184,3 mg laktoz içermektedir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına karşın, siproteron asetat CYP3A4 tarafından metabolize edildiği için ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin siproteron asetatın metabolizmasını inhibe etmesi beklenmektedir. Diğer taraftan CYP3A4'yı indükleyen örn. rifampisin, fenitoin ve sarı kantaron (St.Johns) otu içeren ürünler siproteron asetat düzeylerini azaltabilirler.

İn vitro inhibisyon çalışmaları, günde 3 kez 100 mg düzeyinde uygulanan yüksek terapötik siproteron asetat dozlarının sitokrom P450 enzimleri CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 ve 2D6'yı inhibe etmesinin mümkün olabileceğini göstermiştir.

Aynı metabolik yolu paylaştıkları için, primer olarak CYP 3A4 tarafından metabolize edilen HMGCoA inhibitörleri (statinler) siproteron asetatın yüksek terapötik dozları ile birlikte kullanıldığında statinlere bağlı miyopati veya rabdomiyoliz riski artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda ilaç etkileşimine dair çalışma yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

ANDROCUR® 100 kadınlarda endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

ANDROCUR® 100 kadınlarda endike değildir.

Gebelik dönemi:

ANDROCUR® 100 kadınlarda endike değildir.

Laktasyon dönemi:

ANDROCUR® 100 kadınlarda endike değildir.

Üreme yeteneği / Fertilité:

ANDROCUR® 100 kadınlarda endike değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İşî fazla konsantrasyon gerektiren (makine operatörleri, kamyon sürücöleri gibi) hastalara; ANDROCUR® yorgunluğa neden olabilir, zindeliği azaltabilir ve konsantrasyon yeteneğini bozabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

ANDROCUR® kullanan hastalarda en yaygın gözlemlenen advers ilaç reaksiyonları (ADR) libidoda azalma, erektil fonksiyon bozukluğu ve spermatogenezin geri dönüşümlü inhibisyonudur.

ANDROCUR® kullanan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonları (ADR) hepatik toksisite, intraabdominal hemorajiye yol açabilen benign ve malign karaciğer tümörleri ve tromboembolik olaylardır.

ANDROCUR® ile bildirilen ADR'lerin sıklıkları aşğıdaki listede özetlenmiştir

Advers reaksiyonlar, aşğıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik araştırmalardan ya da ANDROCUR® ile tedavi gören hastalardan elde edilen pazarlama sonrası deneyim sırasında raporlanan advers ilaç reaksiyonları (ADR):

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Çok seyrek: Benign ve malign karaciğer tümörleri*

Bilinmiyor: menenjiyomş*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı ya da kilo azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Libido azalması, erektil disfonksiyon

Yaygın: Depresif duygu durumu, huzursuzluk (geçici)

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Tromboembolik olaylar**)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nefes darlığı*

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: İntraabdominal kanama*

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Sarılık, hepatit, hepatik yetmezlik dahil olmak üzere hepatik toksisite *

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Osteoporoz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Spermatogenezin geri dönüşümlü inhibisyonu

Yaygın: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik, ateş basması, terleme

§ bkz. “ 4.3 Kontrendikasyonlar”

* Daha fazla bilgi için “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler” başlıklı kısma bakınız.

** ANDROCUR® ile bir neden-sonuç ilişkisi belirlenmemiştir.

ANDROCUR® tedavisi sırasında seksüel istek ve potens zayıflar, gonad fonksiyonu inhibe olur. Bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra düzelir.

Birkaç hafta içinde ANDROCUR®, antiandrojenik ve antigonadotropik etkinin bir sonucu olarak, spermatogenezini inhibe eder. Spermatogenez tedavinin sonlandırılmasını takiben birkaç ay içinde aşamalı olarak eski halini alır.

ANDROCUR®, tedavinin sonlanmasıyla genellikle gerileyen jinekomastiye (kimi zaman meme ucunda ağırlı duyarlılığın eşlik ettiği) neden olabilir.

Diğer antiandrojenik tedavilerde olduğu gibi erkek hastalarda ANDROCUR® ile uzun süre androjen baskılanması osteoporoza neden olabilir.

Uzun süreli olarak (bir çok yıl) 25 mg ve daha yüksek dozlarda ANDROCUR® kullanımının menenjiyomlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Belli bir advers reaksiyonu tanımlamak adına en uygun MedDRA terimi (versiyon 8.0) sıralanmıştır. Eşanlamlılar ya da ilişkili durumlar sıralanmamıştır ancak göz önünde bulundurulmalıdır.

4.9 Doz aşımı

Tek bir uygulamayı takiben yürütülen akut toksisite çalışmaları, ANDROCUR®'un aktif bileşeni siproteron asetatın pratikte nontoksik olarak sınıflandırılabilceğini göstermiştir. Terapi için gerekli görülen dozun yanlışlıkla birkaç katının bir kerede alınmasının da herhangi bir akut intoksikasyon riski yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiandrojenler

ATC kodu: G03HA01

ANDROCUR® antiandrojen bir hormon preparatıdır.

ANDROCUR® tedavisi sırasında cinsel arzu ve potens azalır, gonadal fonksiyonlar inhibe olur. Bu değişiklikler tedavinin kesilmesini takiben geri dönüşümlüdür.

Siproteron asetat androjenlerin androjen bağımlı hedef organlardaki etkilerini yarışmalı olarak inhibe eder, örnek olarak prostatı gonadlardan ve/veya adrenal korteksten kaynaklanan androjenlerin etkilerinden korur.

Siproteron asetat merkezi inhibe edici etkiye sahiptir. Antigonadotropik etki testislerde testosteron sentezinin azalmasına, dolayısıyla serum testosteron konsantrasyonunda düşüşe neden olur.

Siproteron asetatın antigonadotropik etkisi GnRH analogları ile kombine edildiğinde de ortaya çıkar. Siproteron asetat, tedavinin başında GnRH analoglarının neden olduğu testosteron artışını düşürür.

Yüksek doz siproteron asetat tedavisi sırasında prolaktin seviyelerinin kimi zaman hafif bir artış eğilimi sergiledikleri gözlemlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Siproteron asetat oral uygulamayı takiben geniş bir doz aralığında tamamen absorbe olur.

Dağılım:

100 mg siproteron asetat alımı ile maksimum serum düzeyi, 2.8 ± 1.1 saatte, 239.2 ± 114.2 ng/ml'ye ulaşır. Daha sonra, ilaç serum düzeyleri 24-120 saat aralığında 42.8 ± 9.7 saat terminal yarılanma ömrüyle azalır. Siproteron asetat'ın serumdaki toplam klirensi 3.8 ± 2.2 ml / dak./kg olarak belirlenmiştir.

Siproteron asetat hemen tümüyle plazma albuminine bağlanır. Toplam ilaç düzeyinin yaklaşık %3.5-4'ü serbest olarak bulunur. Proteine bağlanma spesifik olmadığından SHBG (seks hormonu bağlayıcı globulin) düzeylerindeki değişiklikler siproteron asetat'ın farmakokinetiğini etkilemez.

Plazma (serum) ve günlük alım terminal dispozisyon evresindeki uzun yarılanma ömrü nedeniyle, tekrarlanan günlük uygulamalarda, yaklaşık 3 düzeyinde bir faktörle, serumda siproteron asetat birikimi beklenebilir.

Biyotransformasyon:

Siproteron asetat hidroksilasyon ve konjugasyonları da içeren çeşitli yollarla metabolize olur. İnsan plazmasındaki ana metaboliti 15β- hidroksi türevidir. Siproteron asetatın Faz 1 metabolizması esas olarak sitokrom P450 enzimi CYP3A4 tarafından katalize edilir.

Eliminasyon:

Siproteron asetat kısmen safra yoluyla, değişikliğe uğramadan, büyük oranda ise metabolitleri şeklinde böbrek yolu ve safra ile (3:7 oranında) elimine edilir.

Böbrekten ve safrayla atılımı, 1.9 günlük yarılanma ömrü ile devam eder. Plazma metabolitleri de benzer bir oranda (1.7 günlük yarı ömürle) elimine edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sistemik toksisite

Tekrarlayan doz toksisitesine yönelik konvansiyonel çalışmalarda ilacın insanlarda kullanımına bağlı spesifik riskler oluşabileceğine dair hiçbir veri elde edilmemiştir.

Üreme toksisitesi

Erkek sıçanlarda günlük oral tedavi ile ortaya çıkan geçici fertilité inhibisyonu, ANDROCUR® tedavisinin, fetusta malformasyona veya üreme bozukluğuna yol açabilecek spermatozoa hasarına neden olabileceğine işaret etmemektedir.

Genotoksisite ve karsinogenesisite

Genotoksisiteye ilişkin siproteron asetatla yürütülen ilk deneylerde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Yine de, daha ileri testler, siproteron asetatın, fare ve maymun karaciğer hücreleri ile yeni izole edilmiş insan hepatositlerinde DNA'da (adduct) katım ürünü oluşturma (ve DNA'nın onarım aktivitesinde artış) kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Köpek karaciğer hücrelerinde DNA'da (adduct) katım ürünü oluşturma düzeyi çok düşüktür.

Önerilen siproteron asetat doz rejiminde ortaya çıkması beklenebilecek sistemik maruziyetlerde DNA'da (adduct) katım ürünü formasyonu gözlenmiştir. Siproteron asetat tedavisinin in vivo sonuçları, dişi sıçanlarda hücresel enzimlerin değişmiş olduğu, olasılıkla pre-neoplastik, fokal karaciğer lezyon insidansındaki artış ve mutasyonlar açısından hedef oluşturan bakteriyel bir geni taşıyan transgenik sıçanlardaki artan mutasyon sıklığıdır.

Bugüne kadarki klinik deneyler ve uygun yürütülmüş epidemiyolojik çalışmalar insanlarda hepatik tümör insidansında bir artışı desteklememektedir. Siproteron asetatın tümörjenliğine ilişkin kemirgenlerde yürütülen araştırmalarda da spesifik tümörjenik potansiyeline ait hiçbir gösterge gözlenmemiştir.

Yine de, seksüel steroidlerin hormona bağlı doku ve tümörlerin büyümesini arttırdığı akla getirilmelidir.

Genel olarak, mevcut bulgular belirtilen endikasyonlar ve önerilen dozlarda ANDROCUR®'un insanlarda kullanılması için hiçbir itiraz oluşturmamaktadır.

DeneySEL araştırmalarda görece yüksek dozları takiben fare ve köpeklerde böbreküstü bezlerde kortikoid benzeri etkiler olduğu gözlenmiştir. Bu durum en yüksek dozlarda (300 mg/gün) insanlarda da benzer etkilerin ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Povidon 25
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Yoktur.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC blister

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No.53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 538 37 40

8. RUHSAT NUMARASI

102/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.1997

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-