

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ANDROCUR® 50 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir tablet 50 mg siproteron asetat içerir.

**Yardımcı maddeler:** Her bir tablet 108,75 mg laktoz monohidrat (103,3 mg laktoz, sığır kaynaklı) içermektedir.

Tüm yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzü çentikli, diğer yüzünde düzgün bir altıgen içinde "BV" kabartısı olan beyaz ila hafif sarımsı tablet. Tablet iki eşit parçaya bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### Erkeklerde

- Metastazlı veya lokal olarak ilerlemiş, ameliyat edilemeyen prostat karsinomunun palyatif tedavisinde
  - LHRH analogları ile tedavinin veya cerrahi müdahalenin uygun olmadığı kanıtlandıysa, kontrendikeyse ya da oral tedavi tercih ediliyorsa.
  - LHRH agonistleri ile tedavinin başında, serum testosteron seviyesindeki ilk artışın sebep olabileceği komplikasyonlar ve istenmeyen sekellerin önlenmesi için ilk olarak.
  - LHRH agonistleri ile tedavi sırasında veya orşiektominin ardından ortaya çıkan sıcak basmalarının tedavisi için.

ANDROCUR®, erkeklerde, parafili grubu bozukluklarda cinsel dürtülerin azaltılması amacıyla ve mutlaka süregiden bir psikososyal tedaviye ek olarak kullanılabilir.

##### Kadınlarda

Şiddetli ila çok şiddetli androjenizasyon semptomları, örneğin;

- Androjenlerin neden olduğu yüz ve vücutta kıllanma artışının ağır formları (ağır hirsutismus),
- Genellikle akne ve/veya seborenin ağır formları ile ilişkili, ağır saç kaybı formlarında (androjenetik alopesi)

ANDROCUR®, düşük doz siproteron içeren tıbbi ürünlerle veya diğer tedavi seçenekleriyle tatmin edici sonuçların alınamadığı kadınlarda şiddetli ila çok şiddetli androjenizasyon semptomları için endikedir.

Not: Gebe kadınlar ANDROCUR® kullanmamalıdır. Dolayısıyla, tedaviden önce gebelik olasılık dışı bırakılmalıdır. ANDROCUR® fertil kadınlarda, menstrüel döngü bozukluklarının önlenmesi için uygun bir östrojen ya da progestojen-östrojen kombinasyonu ile birlikte kullanılmalıdır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Dozaj

Tabletler, yemeklerden sonra bir miktar sıvı ile alınır.

##### Erkeklerde kullanım

Maksimum günlük doz 300 mg'dır.

*Paraşili grubu bozukluklarda cinsel dürtülerin azaltılması amacıyla kullanımı*

Tedavi süresi kişiye göre belirlenmelidir. Bazen, birkaç hafta içinde terapötik etki görülebilir; bununla birlikte, tedavinin başarısının fark edilmesi aylar da alabilir.

Genellikle, başlangıç dozu günde iki kez 1 tablettir (=100 mg). Yaklaşık dört hafta sonra gelişme görülmezse, doz günde iki kez iki tablete (=200 mg) ya da geçici olarak günde üç kez iki tablete (=300 mg) dahi yükseltilebilir.

Yeterli tedavi sonucuna ulaşıldığında, terapötik etkinin mümkün olan en düşük dozda korunması gereklidir. Genellikle günde iki kez 1/2 tablet yeterlidir (=50 mg).

İdame dozuna geçmede ve ürünün kesilmesinde, doz aşamalı olarak azaltılmalı veya kesilmelidir. Birkaç haftalık aralıklarla günlük doz 1 tablet (=50 mg) veya daha iyisi 1/2 tablet (=25 mg) şeklinde azaltılmalıdır.

Terapötik etkiyi stabilize etmek için ANDROCUR® 50 mg'ın uzun süreli uygulanması, mümkünse uygulanan psikoterapötik önlemler ile eşzamanlı kullanılması gerekir.

Siproteron asetat ile tedavi süresi kişiye göre belirlenmelidir. Tatmin edici bir sonuç elde edilirse, terapötik etki mümkün olan en düşük doz ile sürdürülmelidir. Siproteron asetatın dozunda bir değişiklik veya tedavinin kesilmesi aşamalı olarak yapılmalıdır.

*Prostat karsinomunun anti-androjen tedavisinde*

- *Metastazlı veya lokal olarak ilerlemiş, ameliyat edilemeyen prostat karsinomunun palyatif tedavisinde orşiektomi veya LHRH agonistleri ile tedavisi olmaksızın*

Günde 2 ila 3 kez iki tablet (= 200 ila 300 mg).

İyileşme veya remisyon durumunda tedaviye son verilmemeli veya doz azaltılmamalıdır.

- *LHRH agonistleri ile tedavinin başında, serum testosteron seviyesindeki ilk artışın sebep olabileceği komplikasyonlar ve istenmeyen sekellerin önlenmesi için ilk olarak*

İlk olarak 5 ila 7 gün süre ile günde iki kez tek başına 2 tablet (=200 mg) ANDROCUR® 50 mg, daha sonra 3 ila 4 hafta pazarlama ruhsatı sahibi tarafından belirtilen dozda bir LHRH agonisti ile birlikte günde iki kez 2 tablet (=200 mg) ANDROCUR 50 mg.

LHRH agonistleriyle tedavi sırasında kullanılan ürünün kullanma talimatındaki talimatlara uyulmalıdır.

- *LHRH agonistleri ile tedavi sırasında ve orşiektominin ardından ortaya çıkan sıcak basmalarının tedavisi için*

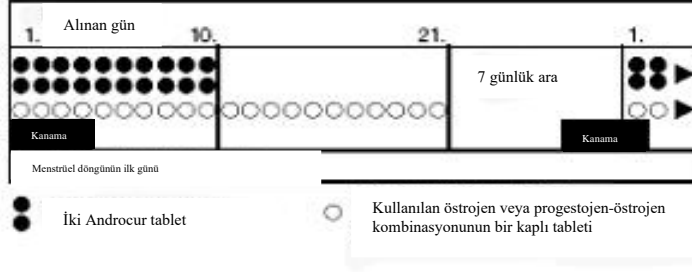
Önerilen doz günde 1 ila 3 tablettir (50-150 mg). Gerekli olduğunda günde üç kez 2 tablete kadar (=300 mg) artırılabilir.

Kadınlarda kullanım

*Menstrüel döngüsü düzenli çocuk doğurma yaşındaki kadınlar*

Cinsel olarak olgunluk çağındaki kadınlarda tedaviye siklusun 1. gününde (menstrüasyonun birinci günü = siklusun birinci günü) başlanır.

Siklusun 1. gününden 10. gününe kadar, günde iki tablet ANDROCUR® (=100 mg) alınır ve tabletleri almayı unutma riskini azaltmak için, mümkünse belli bir saatte alınmalıdır. Ek olarak, hastanın siklusunu stabilize etmek ve gerekli kontraseptif önlemleri sağlamak için menstrüel döngünün 1. ila 21. günü arasında her gün, 30 veya 35 µg gibi, mümkün olduğunca en düşük etinil estradiol içeriğine sahip uygun bir östrojen veya uygun progesteron-östrojen kombinasyonunun kullanılması gerekir.



Bunu takiben 7 günlük bir ara verilir. Bu ara dönemde bir geri çekilme kanaması olur. Tabletleri almaya başladıktan 4 dört hafta sonra, ki bu yine haftanın aynı gününe denk gelir, kanamanın durmuş olmasına veya devam etmesine bakılmaksızın, bir sonraki kombine tedaviye başlanır. Herhangi bir kanama olmadıysa, tedaviye devam edilmeden önce gebelik olasılık dışı bırakılmalıdır.

Klinik iyileşmeyi takiben, kombine tedavinin ilk 10 günü sırasında günlük ANDROCUR® dozu 1 (=50 mg) veya 1/2 tablete (=25 mg) düşürebilir. Muhtemelen tek başına bir anti-androjenik progesteron-östrojen kombinasyonu dahi yeterli olacaktır.

Kadınların ANDROCUR® 50 mg alırken gebe kalmamaları gerektiğinden, tedavi rejimine düzgün bir şekilde uymaları gerekir (bkz. yukarı). 24-saatlik kullanım programından çıkılmadığı müddetçe konsepsiyondan korunma beklenebilir.

*Menstrüel döngüsü düzenli olmayan veya amenoresi olan çocuk doğurma yaşındaki kadınlar*  
Gebelik olasılık dışı bırakıldıktan sonra, tedaviye reçete edildiği şekilde derhal başlanabilir. Menstrüel döngüsü düzenli çocuk doğurma yaşındaki kadınların aksine, tedavinin 1. gününden itibaren gebelikten güvenli bir şekilde korunma söz konusu değildir.

Günlük kontraseptif alımının 14. gününe kadar, ek mekanik kontrasepsiyon (yani prezervatif kullanımı) kullanılması gerekecektir. Tedavinin 1. günü menstrüel döngünün 1. günü kabul edilecektir. Tedavinin devamı menstrüel döngüsü düzenli kadınlar için açıklandığı şekildedir. Tablet alımına ara verilen süre içinde muhtemelen geri çekme kanaması olacaktır.

#### *Unutulan tabletlere reaksiyon*

Gebelikten şüpheleniliyorsa, ya da uzun bir süre tablet alımına ara verildiğinde, tedaviye ancak gebelik olasılık dışı bırakıldıktan sonra başlanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

ANDROCUR® tabletler ile eşzamanlı olarak oral kontraseptif kullanan kadınların, tabletleri belli bir saatte alması gerekir.

ANDROCUR® 50 mg ve (veya) östrojen ya da progesteron-östrojen kombinasyonunun alınması unutulduğunda, unutilan tabletlerin normalde alınmaları gereken saati takip eden 12 saat içinde alınması gerekir. Bir önceki tablet alımından beri 36 saatten daha uzun bir süre geçtiyse, kontraseptif etki tartışılır hale gelir. ANDROCUR® 50 mg'ı almanın unutulması, etkililiğin azalması ve intermenstrüel kanama ile sonuçlanabilir. Unutilan ANDROCUR®

tablet(ler) alınmamalıdır (unutulan dozu (dozları) ikame etmek için çift doz alınmamalıdır). Östrojen veya progestojen-östrojen kombinasyonuna, prematüre geri çekilme kanamasının önüne geçmek üzere programa uygun olarak devam edilecektir. Normal yedi günlük tablet alınmayan aranın ardından kombinasyon tedavisine reçete edildiği şekilde yeniden başlanır.

Bununla birlikte, bu ara sırasında geri çekilme kanaması meydana gelmezse, tabletlere yeniden başlanmadan önce gebelik güvenilir bir şekilde olasılık dışı bırakılmalıdır.

Kullanma talimatındaki ve kullanılan östrojen veya progestojen-östrojen kombinasyonunun kısa ürün bilgisindeki (özellikle tabletleri almayı unutulduğundaki tavsiyelere ve kontraseptiflerin güvenilirliğine ilişkin) bilgi ve tavsiyelere uyulmalıdır.

#### *Menopoz sonrası veya histerektomi geçirmiş kadınlar*

Menopoz sonrasında ya da histerektomi geçirmiş hastalarda ANDROCUR® 50 mg tek başına uygulanabilir. Şikayetlerin şiddetine göre doz, 21 günlük tablet alımı ve 7 günlük ara programına uygun olarak günde 1/2 ila 1 tablettir (=25 ila 50 mg).

ANDROCUR® 50 mg ile tedavi, menopoz başlangıcında yeniden değerlendirilmelidir. ANDROCUR® 50 mg ile uzun süreli tedaviden (yıllarca süren) kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Meninjiyom).

#### **Uygulama şekli :**

Oral kullanım

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Siproteron asetatın böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

ANDROCUR® 50 mg'ın karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kullanımı karaciğer değerleri normale dönmedikçe kontrendikedir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

ANDROCUR® 50 mg'ın etkililik ve tolerabilitesine dair bu yaş grubunda veri bulunmadığı için, erkek çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlarda kullanılmamalıdır.

ANDROCUR® 50 mg'ın kız çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

ANDROCUR® 50 mg erkek ve kadın hastalarda ergenlik sona ermeden önce kullanılmayabilir; çünkü endokrin sistemi ve boy uzaması üzerinde istenmeyen bir etki olasılık dışı bırakılamaz.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Siproteron asetatın yaşlı hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Kadınlarda,

- Gebelik,
- Emzirme,
- Karaciğer hastalıkları,

- Dubin-Johnson Sendromu,
- Rotor Sendromu,
- Daha önceki gebeliklerde geçirilmiş sarılık ya da sürekli kaşıntı,
- Daha önce geçirilmiş gebelik herpesi,
- Geçirilmiş veya mevcut karaciğer tümörleri,
- Meninjiyom varlığı veya öyküsü,
- Kilo kaybına neden olan hastalıklar,
- Ağır kronik depresyon,
- Geçirilmiş veya mevcut tromboembolik süreçler,
- Damar değişiklikleri sergileyen ağır diyabet,
- Orak hücreli anemi,
- ANDROCUR®'un formülündeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Kadında ağır androjenizasyon belirtilerinin siklik kombine tedavisinde, ANDROCUR®'a ek olarak kullanılan preparat DIANE®'ın kısa ürün bilgilerinde yer alan kontrendikasyonlar da dikkate alınmalıdır.

Erkeklerde,

Parafili grubu bozukluklarda cinsel dürtülerin azaltılması amacıyla kullanımında:

- Karaciğer hastalıkları,
- Dubin-Johnson Sendromu,
- Rotor Sendromu,
- Malign tümörler (prostat karsinomu hariç)
- Geçirilmiş veya mevcut karaciğer tümörleri,
- Meninjiyom varlığı veya öyküsü,
- Kilo kaybına neden olan hastalıklar,
- Ağır kronik depresyon,
- Geçirilmiş veya mevcut tromboembolik süreçler,
- Damar değişiklikleri sergileyen ağır diyabet,
- Orak hücreli anemi,
- ANDROCUR®'un formülündeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Ameliyat edilemeyen prostat karsinomunda antiandrojen tedavisi kullanımında:

- Karaciğer hastalıkları,
- Dubin-Johnson Sendromu,
- Rotor Sendromu,
- Geçirilmiş veya mevcut karaciğer tümörleri (yalnızca 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.

ANDROCUR® 18 yaşın altında veya kemik olgunlaşması ve testis gelişimi tamamlanmamış olanlarda kullanılmamalıdır.

#### 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. Toksisite doza bağlıdır ve genellikle tedaviye başladıktan aylar sonra gelişir. Tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında düzenli aralıklarla ve hepatotoksisiteyi düşündüren semptom ve işaretler ortaya çıktığında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Erkeklerde, hepatotoksisite doğrulandığında, veya metastatik hastalık gibi başka bir nedenle açıklanamadığında, ANDROCUR® tedavisi kesilmelidir.; başka bir nedenin varlığında ise yalnızca beklenen fayda riskten fazla ise ANDROCUR® tedavisine devam edilmelidir. Kadında, hepatotoksisite doğrulandığında, ANDROCUR® tedavisi kesilmelidir.

ANDROCUR® kullanımından sonra, yaşamı tehdit edebilecek intrabdominal kanamaya yol açabilecek benign ve malign karaciğer tümörleri (erkeklerde çok nadir durumlarda) gözlenmiştir. Şiddetli üst batin şikayetleri, karaciğer büyümesi veya intraabdominal kanama belirtileri görüldüğünde, ayırıcı tanıda karaciğer tümörü de düşünülmelidir.

##### Meninjiyom

Siproteron asetat kullanımıyla bağlantılı olarak, meninjiyomların (tekli ve çoklu) oluşumu, esas olarak günde 25 mg ve üzeri dozlarda bildirilmiştir. Meninjiyom riski, artan kümülatif siproteron asetat dozları ile artar (bkz.Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Uzun süreli kullanımla (birkaç yıl) veya yüksek günlük dozlarla daha kısa süreli durumlarda yüksek kümülatif dozlara ulaşılabilir. Hastalar klinik uygulamaya uygun olarak meninjiyom açısından izlenmelidir.

ANDROCUR® ile tedavi edilen bir hastaya meninjiyom teşhisi konulursa, ANDROCUR® ve siproteron asetat içeren diğer tıbbi ürünler ile tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. "Kontrendikasyonlar" bölümü).

Siproteron asetat ile tedavinin kesilmesinin ardından meninjiyom riskinin azalabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır.

##### Tromboembolik olaylar

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

##### (Erkeklerde);

Tromboembolik süreç veya orak hücreli anemi veya damar değişikliklerinin eşlik ettiği ağır diyabet öyküsü 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

ANDROCUR® karbonhidrat metabolizmasını etkileyebileceğinden, hastanın diyabet hastası olması durumunda yakın tıbbi gözetim gereklidir. Karbonhidrat metabolizması parametreleri

tüm diyabet hastalarında tedavi öncesinde ve tedavi sırasında düzenli olarak dikkatle takip edilmelidir çünkü oral antidiyabetik veya insülin gereksinimi değişebilir. Hastada diyabet varsa yakın medikal takip gerekir çünkü oral antidiyabetik ya da insülin ihtiyacı ANDROCUR® tedavisi sırasında değişebilir (bkz Bölüm 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

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

#### Kombine tedavi (Kadınlarda)

Şayet kombine tedavi esnasında lekelenme tarzı kanama meydana gelirse tablet alımı kesilmemelidir.

Ayrıca DIANE'ın zorunlu kullanımıyla ilişkili olarak, bu preparatın kısa ürün bilgisinde bulunan kullanım ile ilgili tüm bilgiler dikkate alınmalıdır.

#### Diğer durumlar (Erkeklerde)

ANDROCUR® cinsel uyarımları baskılama amacı ile kullanılıyorsa alkol ANDROCUR®'un bu uyarım-baskılayıcı etkisini azaltabilir.

**Spermatogenez:** Üreme çağındaki hastalarda tedaviye başlamadan önce, önceden var olan infertilitenin daha sonraki bir aşamada ANDROCUR® ile ilişkilendirilmesine karşı bir önlem olarak bir spermatogram kaydedilmelidir. Spermatogenezdeki düşüşün yavaş olduğu ve ANDROCUR®'un bu nedenle bir erkek kontraseptifi olarak görülmemesi gerektiği unutulmamalıdır.

#### Laktoz:

ANDROCUR® 50, tablet başına 103.3 mg laktoz içermektedir.

Nadir kalıtsal 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**

Günde üç kez 100 mg'lık yüksek terapötik siproteron asetat dozlarında, siproteron asetat CYP2C8'i inhibe edebilir (aşağıya bakınız). Tiyazolidindionlar (yani anti-diyabetikler pioglitazon ve rosiglitazon), CYP2C8 substratlarıdır (bu anti-diyabetiklerin artan kan seviyeleri, doz ayarlaması gerektirebilir).

Alkol, ANDROCUR®'un etkisini azalttığı için kronik alkoliklerde kullanımı fayda sağlamamaktadır.

Klinik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına karşın, siproteron asetat CYP3A4 tarafından metabolize edildiği için ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir ve CYP3A4'nin diğer güçlü inhibitörlerinin siproteron asetat'ın metabolizmasını inhibe etmesi

beklenmektedir. Ayrıca CYP3A4'yı indükleyen örn. rifampisin, fenitoin ve sarı kantaron otu (St.John's wort) içeren ürünler siproteron asetat düzeylerini azaltabilirler.

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

Aynı metabolik yolu paylaştıkları için, primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen HMGCoA inhibitörleri (statinler) siproteron asetat'ın 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:**

Gebelik kategorisi X'dir.

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

ANDROCUR® gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. ANDROCUR® gebelik döneminde kontrendikedir.

##### **Gebelik dönemi:**

ANDROCUR® gebelik döneminde kontrendikedir.

##### **Laktasyon dönemi:**

ANDROCUR® emzirme döneminde kontrendikedir. Tek doz 50 mg siproteron asetat kullanan 6 kadında yapılan bir çalışmada, dozun % 0.2'si anne sütüne geçmiştir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

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

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

İşi fazla konsantrasyon gerektiren (makina operatörleri, kamyon sürücüleri gibi) hastalara; ANDROCUR® yorgunluğa neden olabilir, zindeliği azaltabilir ve konsantrasyon yeteneğini bozabilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Kadınlarda, ANDROCUR® 50 mg kullanan hastalarda en yaygın bildirilen advers ilaç reaksiyonları lekelenme kanamaları, kilo artışı ve depresif duygu durumudur.

Erkeklerde ise en yaygın olarak libido azalması, erektil fonksiyon bozukluğu ve spermatogenezin geri dönüşümlü inhibisyonu bildirilmiştir.

ANDROCUR® 50 mg kullanan hastalarda en ciddi advers ilaç reaksiyonları hepatik toksisite, intraabdominal kanamaya yol açabilecek benign ve malign karaciğer tümörleri ve tromboembolik olaylardır.



Kadınlarda,

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları (ADR), ANDROCUR® 50 mg için elde edilen pazarlama sonrası verilerden ve ANDROCUR® için sıklığı tahmin edilemeyen kümülatif deneyimlerden elde edilmiştir.

Advers reaksiyonlar, aşağıda 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).

#### **Tümörler benign ve malign**

Seyrek: Meninjiyom

Bilinmiyor: İyi ve kötü huylu karaciğer tümörleri\*

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Kiloda artış veya azalma

#### **Psikiyatrik rahatsızlıklar**

Bilinmiyor: Depresif duygudurum, huzursuzluk (geçici), libido azalması, libido artışı

#### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Döküntü

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: İntraabdominal kanama\*

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor: Ovulasyon inhibisyonu, memede hassasiyet, lekelenme kanamaları\*

#### **Genel-bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Bitkinlik

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatik toksisite, sarılık, hepatit, hepatik yetmezlik\*

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Tromboembolik olaylar\*

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Nefes darlığı\*

#### **Araştırmalar**

Yaygın değil: Prolaktin seviyelerinde hafif artış

Çok nadir: Azalmış kortizol seviyeleri

\*Daha ayrıntılı bilgi için bkz 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**\*\*ANDROCUR® ile bir nedensellik ilişkisi belirlenmemiştir.**

Belli bir advers reaksiyonu tanımlamak için en uygun MedDRA terimi (versiyon 8.0) sıralanmıştır. Eşanlımlılar ya da ilişkili durumlar verilmemiştir ancak bunlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kadında kombinasyon tedavisi altında ovulasyon önlenir ve bir infertilite durumu oluşur.

Ayrıca, zorunlu ilave DIANE kullanımıyla ilişkili olarak, DIANE kısa ürün bilgisinde yer alan istenmeyen etkilere ilişkin özel hususlar da dikkate alınmalıdır.

Siproteron asetat kullanımı ile ilişkili olarak meninjiyomların (tekli ve çoklu) meydana geldiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Erkeklerde,

Advers reaksiyonlar, aşağıda 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 gözlem sırasında raporlanan advers ilaç reaksiyonları (ADR):

#### **Tümörler benign, malign ve belirlenmemiş**

Seyrek: Meninjiyom

Çok seyrek: İyi ve kötü huylu karaciğer tümörleri\*

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anemi\*

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

#### **Endokrin bozuklukları**

Bilinmiyor: Adrenokortikol fonksiyonunun baskılanması

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kilo artışı ya da kilo azalması

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: Libido azalması, erektil disfonksiyon

Yaygın: Depresif duygu durum, 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

## **Araştırmalar**

Yaygın değil: Prolaktin seviyelerinde hafif artış

Çok nadir: Azalmış kortizol seviyeleri

\*Daha fazla bilgi için bkz. “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”

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

Etkin madde olarak siproteron asetat içeren tıbbi ürünlerle bağlantılı olarak özellikle kadınlarda mide şikayetleri, baş dönmesi, baş ağrısı ve mide bulantısı yaygın olarak bildirilmiştir.

Siproteron asetat kullanımı ile bağlantılı olarak menenjiyom (tekli ve çoklu) meydana geldiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Siproteron asetat ile yüksek doz tedavide izole anemi vakaları ve endojen kortizol üretiminde azalma gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Erkek hastalarda ANDROCUR® tedavisinde libido ve potens azalır, gonadal fonksiyon baskılanır. Bu değişiklikler tedavinin sonlandırılmasını takiben geri dönüşümlüdür.

ANDROCUR® tedavisi ile birkaç hafta sonra antiandrojenik ve antigonadotropik etkilere bağlı olarak spermatogenez baskılanmaktadır. Tedavinin kesilmesinden birkaç ay sonra spermatogenez tekrar eski düzeyine döner.

Bazen erkekte (meme ucunda ağırlı duyarlılıkla seyredilen) jinekomasti oluşabilir. Bu belirtiler tedavi kesildikten sonra genellikle kaybolurlar.

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

Kadınlarda gerekli kombinasyon tedavisi ile ilgili olarak, kullanılan östrojen veya progestojen-östrojen kombinasyonunun ilgili prospektüslerinde ve kısa ürün bilgilerinde yer alan advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin özel referanslara uyulmalıdır.

Yüksek siproteron asetat dozlarında zaman zaman prolaktin seviyelerinde hafif bir artış eğilimi gözlenmiştir.

Yağ bezlerinin salgısının azalması nedeniyle ciltte kuruluk olabilir.

Belli bir advers reaksiyonu tanımlamak için en uygun MedDRA terimi (versiyon 8.0) sıralanmıştır. Eşanlımlılar ya da ilişkili durumlar verilmemiştir ancak bunlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Tek uygulama sonrası akut toksisite çalışmaları, ANDROCUR®'un etkin 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 etkili bir hormon preparatıdır.

Kadınlarda hirsutizmdeki patolojik kıllanma, androjenik alopesi ve akne ve seборе de görülen artmış sebase bez fonksiyonu gibi androjenlerin indüklediği durumlar, androjenlerin hedef organlarda yarışmalı olarak inhibe edilmeleri ile olumlu yönde etkilenirler. Siproteron asetatın antigonadotropik etkisinden kaynaklanan androjen konsantrasyonlarındaki düşüş de tedaviye ek katkı sağlar.

Bu değişiklikler tedavinin kesilmesini takiben geri dönüşümlüdürler.

DIANE ile eşzamanlı tedavide over fonksiyonları inhibe olurlar.

ANDROCUR® tedavisi ile erkekte libido ve potens azalır, gonadal fonksiyon inhibe olur. Bu değişiklikler tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür. Siproteron asetat, androjenlere bağımlı organlarda (örn. prostat), testisler veya böbrek üstü bezlerinde oluşan androjenlerin etkilerini yarışmalı olarak inhibe eder.

Siproteron asetatın merkezi inhibe edici etkisi vardır. Antigonadotropik etki testislerde testosteron sentezinin azalmasına ve bu nedenle 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 tedavisinde prolaktin seviyelerinin bazen hafif bir yükselme eğilimi sergilediği gözlemlenmiştir.

Bir Fransız epidemiyolojik kohort çalışmasından elde edilen sonuçlara dayanarak, siproteron asetat ve meninjiyom arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu çalışma, Fransız Sağlık sigortasından (CNAM) alınan verilere dayanmaktadır ve 50-100 mg siproteron tablet kullanan 253.777 kadından oluşan bir popülasyonu içermektedir. Cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilen meninjiyom insidansı, yüksek doz siproteron asetata (kümülatif doz  $\geq 3$  g) maruz kalan kadınlar ile siproteron asetata (kümülatif doz  $< 3$  g) hafifçe maruz kalan kadınlar arasında karşılaştırılmıştır. Kümülatif bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir.

Kümülatif siproteron asetat dozu	İnsidans oranı (hasta-yıllar cinsinden)	HR <sub>ayar</sub> (%95 CI) <sup>a</sup>
Çok az maruz kalmış (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
$\geq 3$ g'a maruz kalmış	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 ila 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 ila 60g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
60 g'dan fazla	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Zamana bağlı bir değişken olarak yaşa ve dahil edilme anında östrojene göre ayarlanmıştır.

Örneğin 12 g'lık bir kümülatif doz, her ay 20 gün süreyle 50 mg/gün olmak üzere bir yıllık tedaviye karşılık gelebilir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

**Emilim:** Siproteron asetat oral uygulamayı takiben geniş bir doz aralığında tamamen absorbe olur. Siproteron asetatın mutlak biyoyararlanımı hemen hemen tamdır (dozun % 88'i).

### Dağılım:

50 mg siproteron asetat alımından yaklaşık 3 saat sonra maksimum serum düzeyleri olan 140 ng/ml'ye ulaşılır. Daha sonra ilaç serum düzeyleri 24-120 saat gibi tipik bir zaman aralığında  $43.9 \pm 12.8$  saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile azalma gösterir. Siproteron asetatın serumdan total klirensi  $3.5 \pm 1.5$  ml/dak./kg olarak saptanmıştır.

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 15 $\beta$ - hidroksi türevidir. Siproteron asetat'ın 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.

#### Kararlı durum koşulları (kadında):

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.

### **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.

#### Embriyotoksisite / Teratojenisite (kadında):

Embriyotoksik etkilerle ilgili araştırmalarda, organogenez sırasında tedaviyi takiben, dış genital organların oluşumundan önce, genel teratojenik etkiye işaret eden bir etki görülmemiştir. Genital organların hormona hassas olduğu değişim evresinde siproteron asetat uygulanması, erkek fetüslerde yüksek dozları takiben feminizasyon belirtilerine yol açabilir. Rahimde siproteron asetat'a maruz kalan erkek yenidoğanlarda, feminizasyon belirtilerine rastlanmamıştır. Yine de, hamilelik sırasında ANDROCUR® kullanımı kontrendikedir.

#### Üreme Toksisitesi (Erkek):

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

#### Genotoksisite ve karsinogenisite:

Genotoksisiteye ilişkin siproteron asetatla yürütülen ilk deneylerde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Yine de, daha ileri testler, siproteron asetatın, sıçan 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 bağılı doku ve tümörlerin büyümesini arttırdığı akla getirilmelidir.

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

Deneyisel 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 (sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Povidon

Susuz kolloidal silika

Magnezyum stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

60 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

50 tablet içeren PVC/AL Folyo 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Avixa İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Başakşehir/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2025/172

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.05.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**