سيبروتيرون 50 الدولية مضغوطات

سيبروتيرون أسيتات 50 ملغ مضغوطات .

التركيب و السواغات:
كل مضغوطة تحتوي 50 ملغ سيبروتيرون أسيتات .
السواغات: لاكتوز مونوهيدرات، نشاء الذرة، بوفيدون ك25، ستيرات المغنيزيوم.

الخصائص:
إن سرطان البروستات و نقائله بشكل عام معتمدة على الأندروجين . يمارس السيبروتيرون أسيتات فعل مباشر مضاد للأندروجين على الورم و نقائله . كما أن له نشاط بروجيستيروني، الذي يمارس تأثير ارتجاع سلبي على مستقبلات الوطاء مذوبا إلى انخفاض في إفراز الهرمون الموجه للغدد التناسلية وبالتالي يخفض من إنتاج الأندروجين الخصوي.

خصائص الحرائك الدوائية:
يمتص السيبروتيرون أسيتات بعد الإعطاء الفموي بشكل كامل في مجال واسع من الجرعات .
يفرز بعض الدواء دون تغيير في السائل الصفراوي. تفرز معظم الجرعة على شكل مستقلبات بنسبة3: 7البول إلى الصفراء. حصيلة الإفراز الكلوي والصفراوي يعطي نصف عمر 1.9 أيام. يتواجد حوالي 3.5 - 4٪ من كامل مستويات الدواء بشكل غير مرتبط . بما أن الارتباط بالبروتين غير محدد، فإن التغييرات في مستويات غلوبولينات الارتباط بالهرمونات الجنسية SHBGلا تؤثر على الحرائك الدوائية للسيبروتيرون أسيتات. التوافر الحيوي المطلق للسيبروتيرون أسيتات كامل تقريبا (88٪ من الجرعة).

الإستطبابات:
لتدبير المرضى الذين يعانون من سرطان البروستات:
1.لكبح "الهجمة" مع العلاج الأولي بمماثلات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن LHRH .
2.في العلاج على المدى الطويل الملطف عندما تعد مماثلات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن أو الجراحة مضادة للاستطباب أو غير محتملة ، أو عندما يفضل العلاج الفموي.
3.في علاج الهبات الساخنة عند المرضى الذين يخضعون للعلاج بمماثلات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن أو الذين خضعوا لاستئصال الخصية.

الجرعة وطريقة الاعطاء:
البالغين: الجرعة اليومية العظمى 300 ملغ.
•في العلاج على المدى الطويل الملطف عندما تعد مماثلات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن أو الجراحة مضادة للاستطباب أو غير محتملة ، أو عندما يفضل العلاج الفموي تكون الجرعة 200-300 ملغ / يوم.
•لكبح "الهجمة" مع العلاج الأولي بمماثلات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن: في البداية 100 ملغ مرتين يوميا في وحده لمدة 5-7 أيام، يتبعها100 ملغ مرتين يوميا (200 ملغ) لمدة 3-4 أسابيع مع العلاج بمماثلات LHRH بالجرعة الموصى بها.
من أجل الاستطبابين المذكورين أعلاه يجب تقسيم الجرعة على 2-3 جرعات يوميا، وتؤخذ مع بعض السوائل بعد الوجبات.
لعلاج الاندفاعات الساخنة عند المرضى الذين يخضعون للعلاج بمماثلات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن أو الذين خضعوا لاستئصال الخصية ينصح بجرعة بداية 50 ملغ يتم زيادتها تدريجيا عند الحاجة ضمن المجال 50 -150 ملغ / اليوم . يجب تقسيم الجرعة على 1-3 جرعات يوميا، وتؤخذ مع بعض السوائل بعد الوجبات.
المرضى الأطفال: لا ينصح باستخدام السيبروتيرون عند الأطفال والمراهقين الذكور دون سن 18 سنة من العمر نظرا لعدم وجود بيانات للسلامة والفعالية.
يجب ألا تعطى السيبروتيرون قبل التأكد من البلوغ.
المسنين: لا توجد بيانات تشير إلى الحاجة إلى تعديل الجرعة عند المرضى المسنين.
المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي: يعد استخدام السيبروتيرون عند المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد. الاعتلال الكلوي: لم يتم دراسة السيبروتيرون عند المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي. لا توجد بيانات تشير إلى الحاجة إلى تعديل الجرعة عند المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي.

مضادات الاستطباب:
يجب ألا يستخدم السيبروتيرون عند المرضى الذين يعانون من:
•ورم سحائي أو تاريخ لورم سحائي.
•أمراض الكبد (بما في ذلك متلازمة دوبين-جونسون ومتلازمة روتور).
•الأورام الخبيثة (باستثناء سرطان البروستات).
•أورام كبدية سابقة أو حالية (فقط في حال لم تكن نمو ثانوي لورم خبيث من سرطان البروستات).
•الأمراض الهزالية (باستثناء سرطان البروستات غير القابل للجراحة).
•تواجد عمليات انصمامية خثارية.
•فرط الحساسية للمادة الفعالة أو تجاه أي من السواغات.

التحذيرات والاحتياطات:
•الكبد: لوحظ عند المرضى المعالجين بالسيبروتيرون سمية كبدية مباشرة، بما في ذلك اليرقان والتهاب الكبد والفشل الكبدي . تم الإبلاغ عن نتائج قاتلة بجرعات 100 ملغ و الحالات المذكورة أعلاه . معظم حالات الوفاة المسجلة كانت عند الرجال المصابين بسرطان البروستات المتقدم . ترتبط السمية بالجرعة وتتطور عادة بعد عدة أشهر من بدء العلاج . يجب إجراء اختبارات وظائف الكبد قبل المعالجة، بانتظام خلال فترة العلاج وكلما حدثت أي أعراض أو علامات تدل على تسمم الكبد. في حال تأكيد السمية الكبدية يجب سحب السيبروتيرون إلا في حال إمكانية تفسير السمية الكبدية بسبب آخر مثل: مرض نقيلي وفي هذه الحالة يجب الاستمرار بالسيبروتيرون فقط إذا كانت الفائدة الملموسة تفوق المخاطر.
تم ملاحظة حدوث في حالات نادرة جدا أورام حميدة وخبيثة كبدية التي قد تؤدي إلى نزيف داخل البطن مهدد الحياة عند استخدام السيبروتيرون. في حال حدوث شكاوى بطنيةعلوية شديدة ، تضخم كبدية أو علامات لنزيف داخل البطن يجب التفكير بوجود ورم كبدي في التشخيص التفريقي.
•حوداث انصمامية خثارية: تم الإبلاغ عن وقوع حوداث انصمامية خثارية عند المرضى المتناولين للسيبروتيرون. بما المرضى الذين يعانون من حوادث انصمامية خثارية / خثارية وريدية أو شريانية سابقة والذين لديهم تاريخ لحوادث وعائية دماغية أو خبائة متقدمة في زيادة لخطر حدوث المزيد من الحوداث الانصمامية الخثارية ، ويمكن أن يكونون عرضة لخطر تكرار المرض خلال فترة العلاج بالسيبروتيرون.
قبل وصف السيبروتيرون عند المرضى الذين لديهم تاريخ لعمليات انصمامية خثارية أو الذين يعانون من فقر الدم المنجلي أو داء السكري الشديد مع تغييرات وعائية يجب النظر في نسبة المخاطر إلى الفوائد بدقة ولكل حالة على حدة.
•السحائية: تم الإبلاغ عن حدوث ورم سحائي (متعدد) بالارتباط مع الاستخدام على المدى الطويل (سنة) للسيبروتيرون بجرعة 25 ملغ / يوم فما فوق. إذا تم تشخيص المريض المعالج بالسيبروتيرون بالورم السحائي يجب إيقاف المعالجة بالسيبروتيرون.
الاكتئاب المزمن: وجد أن بعض المرضى الذين يعانون من الاكتئاب المزمن الشديد تتدهور حالتهم عند تناول العلاج بالسيبروتيرون. مثل هؤلاء المرضى يجب مراقبتهم عن قرب بحثا عن علامات على التدهور وتحذير هملاتصال بالطبيب على الفور إذا تفاقم الاكتئاب.
•ضيق النفس: قد يحدث ضيق النفس بالعلاج بالسيبروتيرون بجرعات عالية. الذي قد يكون عائد لتأثير البروجيستيرون الاتخفيزي والبروجيستيرونات الاصطناعية على التنفس، الذي يكون مصحوب بنقص أكسيد الكربون في الدم والقلاء التعويضي والذي لا يعتبر يتطلب علاج.
•وظيفة قشر الكظر: خلال فترة العلاج يجب فحص وظيفة قشر الكظر بانتظامكما تشير البيانات قبل السريرية لتثبيط محتمل نظرا لتأثير مشابه للقشرانى للسيبروتيرون بالجرعات العالية.
•داء السكري: يعد الإشراف الطبي الدقيق ضروري في حال كان المريض يعاني من داء السكري لأن السيبروتيرون قد يؤثر على استقلاب الكربوهيدرات. يجب إجراء فحص لاستقلاب الكربوهيدرات عند جميع مرضى السكري قبل وبانتظام خلال فترة العلاج لأن احتياجات خافضات السكر الفموية أو الأنسولين قد تتغير.
•تم الإبلاغ عن فقر دم خلال فترة العلاج على المدى الطويل. لذلك، يجب فحص تعداد خلايا الدم الحمراء بانتظام خلال فترة العلاج.
•يحتوي هذا الدواء على اللاكتوز . يجب على المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الغالاكتوز، عوز اللاب لاكتاز أو سوء امتصاص غلوكوز-غالاكتوز عدم تناول هذا الدواء. يجب على المرضى الذين يتبعون نظام غذائي خال من اللاكتوز أخذ ذلك بعين الاعتبار .

التداخلات الدوائية:
داء السكري: قد يثبط السيبروتيرون أنزيم ال CYP2C8 بالجرعات العلاجية المرتفعة للسيبروتيرون ثلاث مرات 100 ملغ يوميا. يعد الثيازوليدونيدون ركيزة لل CYP2C8 (زيادة مستويات خافضات السكر في الدم هذه قد يتطلب تعديل الجرعة).
•بما أن السيبروتيرون يستقلب بأنزيم الCYP3A4، فإنه من المتوقع أن الكيتوكونازول، الايتراكونازول، كلوتريمازول، ريتونافير و المثبطات القوية الأخرى ل CYP3A4تثبط استقلاب السيبروتيرون. من ناحية أخرى، محفزات الCYP3A4 مثل الريفامبيسين، الفينيتوئين والمستحضرات الحاوية على نبتة القديس جون قد يخفض من مستويات السيبروتيرون.
•قد يزداد خطر الاعتلال العضلي المرتبط بالستاتين أو انحلال الربيدات عند الإعطاء المتزامن لمثبطات HMG-CoA الذي يستقلب بشكل رئيسي بأنزيم الCYP3A4 مع جرعات علاجية مرتفعة من السيبروتيرون ، لأنهما يشتركان في نفس المسار الاستقلابي.
•بناء على دراسات التثبيط في الزجاج فإنه من المحتمل أن يتم تثبيط أنزيمات السيتوكروم ،P450CYP2C8 3A4، 2C19، 2C9، و2D6 بالجرعات المرتفعةمن السيبروتيرون 100 ملغ ثلاث مرات يوميا.

الخصوبة والحمل والإرضاع:
غير مطبق.

الآثار على القدرة على القيادة واستخدام الآلات:
يعد التعب والإنهاك شائعين،يجب تحذير المرضى حول هذا الأمر كما يجب عدم قيادة السيارة أو تشغيل الآلات في حال التأثر.

التأثيرات الجانبية:
•التفاعلات الملاحظة في معظم الأحيان عند المرضى المتناولين للسيبروتيرون: انخفاض الشبق، خلل في وظيفة الانتصاب وتثبيط عكوس في الإنطاف.
•التفاعلات الأكثر خطورة عند المرضى المتناولين للسيبروتيرون : سمية الكبد، أورام كبدية حميدة وخبيثة التي قد تؤدي إلى نزيف داخل البطن وحوداث انصمامية خثارية .
•تم استنتاج الحالات التالية من عدد قليل من التجارب السريرية والتقارير الذاتية للتفاعلات السلبية:
شائعة جدا: انخفاض الشبق، خلل في وظيفة الانتصاب،انخفاض الدافع الجنسي وتثبيط وظيفة الغدد التناسلية. تكون هذه التغييرات عكوسة بعد إيقاف العلاج، انخفاض عدد النطاف و حجم الماء الدافق(عادة يحدث العقم ، وربما يكون هناك فقد للنطف بعد 8 أسابيع.أظهرت التحاليل المتابعة أن هذه التغييرات تكون عكوسة عادة بعود الإنطاف إلى حالته السابقة بعد حوالي 3-5 شهور من إيقاف السيبروتيرون ، أو عند بعض المستخدمين إلى ما يصل إلى 20 شهرا. لم يعرف بعد إذا كان من الممكن عودة الإنطاف حتى بعد علاج طويل جدا. هناك أدلة على إنتاج نطاف غير طبيعية التي قد تؤدي إلى أجنة مشوهة مع السيبروتيرون).
شائعة: تغييرات في وزن الجسم خلال فترة العلاج على المدى الطويل، المزاج المكتئب،تململ (مؤقت)، بحة في الصوت، سمية كبدية مباشرة (تكون السمية متعلقة بالجرعة وتحدث عادة بعد عدة أشهر من بدء العلاج) ، تثدي (الذي يتراجع عادة بعد سحب المستحضر)، اندفاعات حارة، تعرق، تعب و إنهاك.
غير شائعة: طفح.
فرط الجرعة :
لم تكن هناك أية تقارير عن آثار سيئة لفرط الجرعة ، لا يوجد ترياق محدد ويجب أن تكون المعالجة عرضية في حال كان مطلوبا .

شروط الحفظ: يحفظ في درجة حرارة أقل من 30° م.

التعبئة: شريطين من البليستر PVC-Alu تحتوي كل منها على 10 مضغوطات معبأة ضمن عبوة كرتونية.

إن هذا دواء
- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصحة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية أبدا في متناول أيدي الأطفال
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج: IDM الدولية للدواء - حلب - سوريا

U0819-LFH-104/rev01

سيبروتيرون 10 الدولية IDM مضغوطات

سيبروتيرون أسيتات 10 ملغ مضغوطات .

التركيب والمواصفات:
كل مضغوطة تحتوي 10 ملغ سيبروتيرون أسيتات .
السواغات: لاكتوز مونوهيدرات، نشاء الذرة، بوفيدون ك25، ستيرات المغنيزيوم.

الخصائص:
إن سرطان البروستات و نقائه بشكل عام معتمدة على الأندروجين . يمارس السيبروتيرون أسيتات فعل مباشر مضاد للأندروجين على الورم و نقائه . كما أن لديه نشاط بروجيستيروني، الذي يمارس تأثير ارتجاع سلبي على مستقبلات الوطاء مؤديا إلى انخفاض في إفراز الهرمون الموجه للغدد التناسلية وبالتالي يخفض من إنتاج الأندروجين الخصوي.

خصائص الحرائك الدوائية:
يمتص السيبروتيرون بسهولة بعد الإعطاء الفموي بشكل كامل في مجال واسع من الجرعات .
يفرز بعض الدواء دون تغيير في السائل الصفراوي، تفرز معظم الجرعة على شكل مستقلباتينسبة7 7البول إلى الصفراء. حصيلة الإفراز الكلوي والصفراوي يعطي نصف عمر 1.9 أيام. تتواجد حوالي 3.5 – 4٪ من كامل مستويات الدواء بشكل غير مرتبط . بما أن الارتباط بالبروتين غير محدد، فإن التغييرات في مستويات غلوبولينات الارتباط بالهرمونات الجنسية SHBGلا تؤثر على الحرائك الدوائية للسيبروتيرون أسيتات. التوافر الحيوي المطلق للسيبروتيرون أسيتات كامل تقريبا (88٪ من الجرعة).

الاستطبابات:
مضاد أندروجيني لعلاج علامات الاندروجين المعتدلة والشديدة عند النساء. مثل
• الشعرانية معتدلة الشدة.
• ثعلبة أندروجينية شديدة إلى حد ما.
• أشكال شديدة و معتدلة الشدة من حب الشباب والزهم.

في الأشكال معتدلة الشدة من حب الشباب و الزهم يستطب اعطاء مكملات من مضغوطات السيبروتيرون في الحالات التي تكون فيها الصورة السريرية تشير للعلامات الأخرى ولم تتحقق نتائج مرضية مع (سيبروتيرون و ايثينيل استرادايول) لوحده.

الجرعة وطريقة الإعطاء:
النساء الحوامل قد لا تأخذ سيبروتيرون 10. وبالتالي ، يجب استبعاد الحمل قبل بدء العلاج . يجب استخدام سيبروتيرون 10ملغ بالاشتراك مع هرمون الاستروجين المناسب أو توليفة مناسبة من هرمون البروجستيرون والإستروجين (حبوب منع الحمل المشتركة) ، من أجل ضمان الحماية اللازمة لمنع الحمل وتجنب النزيف غير المنتظم.

يجب أن يتم هذا العلاج المركب على النحو التالي:
يجب أن يبدأ كلا المنتجين في اليوم الأول من الدورة (اليوم الأول من الحيض).
يجب أن يؤخذ مضغوطة واحدة من سيبروتيرون 10 ملغ يوميًا من اليوم الأول إلى اليوم 15 من العلاج المركب. بالإضافة إلى ذلك ، من اليوم الأول إلى اليوم 21 ، يجب أخذ هرمون الاستروجين المناسب أو توليفات مناسبة من هرمون البروجستيرون و الاستروجين (مواقع الحمل المركبة عن طريق الفم).
يجب أن يبدأ كلا المنتجين في اليوم الأول من الدورة (اليوم الأول من الحيض). النساء فقط ، اللاتي يعانين من انقطاع الطمث ، يبدأن على الفور بالعلاج الذي يحدده الطبيب في هذه الحالة ، يعتبر اليوم الأول من السحب اليوم الأول من الحيض ويتم احتسابه ايضا وفقًا للتوصيات.
تتم إزالة أول قرص من سيبروتيرون 10 ملغ من حزمة التقويم ، والذي يتوافق مع يوم الأسبوع الذي بدأت فيه كورس العلاج. بعد ذلك ، سيتم أخذ قرص آخر كل يوم في اتجاه السهم حتى نهاية القرص اللوحي "15". لمدة 6 أيام أخرى ،تناول أي من الاستروجين أو مزيج البروجستيرون - الاستروجين (حبوب منع الحمل المركبة "حبوب منع الحمل").
خلال فترة الانقطاع السبعة أيام التالية ، سيحدث نزيف الانسحاب. يبدأ أربعة أسابيع من بدء تناول الأقراص ، أي في نفس اليوم من الأسبوع ، سيتم بدء العلاج المشترك التالي ، بغض النظر عما إذا كان النزيف قد توقف بالفعل أم لا يزال مستمراً.
نظرًا لأن النساء قد لا يصبحن حوامل أثناء تلقين سيبروتيرون 10ملغ ، يجب عليهن الالتزام بشكل صحيح بنظام العلاج.

نسيان الدواء
إذا تم نسيان تناول جرعة من سيبروتيرون 10 ملغ في الوقت المعتاد ، فيجب أن يستمر العلاج المركب وفقًا للجدول الزمني دون تناول الدواء المفقود (لا ينبغي تناول جرعة مضاعفة لتعويض الجرعة المنسية من سيبروتيرون 10 ملغ) . يمكن أن تؤدي الجرعة الفائتة من سيبروتيرون 10 ملغ إلى تقليل الفعالية ونزيف الحيض.
إذا كان الاستروجين أو مزيج البروجستيرون - الإستروجين (حبوب منع الحمل المركبة "حبوب منع الحمل") ، أياً كان الاستخدام ، قد تم نسيانها في الوقت المعتاد ، فيجب أخذها على أبعد تقدير في غضون 12 ساعة بعد الوقت المعتاد. يصبح تأثير وسائل منع الحمل موضع تساؤل إذا انقضت أكثر من 36 ساعة منذ الاعطاء السابق. ومع ذلك ، يجب أن يستمر العلاج المركب وفقًا للجدول الزمني دون توقيت أقراص مختلفة ، وذلك لتجنب نزيف الانسحاب المبكر. يجب تقديم المشورة والتوصيات الواردة في نشرة الدواء وفي ملخص خصائص المنتج (لا سيما فيما يتعلق بتأثير عدم الحمل في حالة فقدان جرعات) من الإستروجين أو تركيبة الزيجوستيرون - الاستروجين ، أيهما يتم استخدامه فيما بعد.

غياب نزيف الانسحاب
إذا لم يكن هناك نزيف في نهاية تلك الدورة بالذات ، فيجب استبعاد الحمل قبل استئناف تناول الدواء.

طول فترة الاستخدام
يعتمد طول فترة العلاج على نوع وشدة والاستجابة الفردية للعلاج من علامات الذكورة. يستجيب حب الشباب عمومًا للعلاج بسرعة أكبر من استجابة الشعرانية أو الثعلبة.

المرضى الأطفال: لا ينصح باستخدام السيبروتيرون عند الأطفال والمراهقين الذكور دون سن 18 سنة من العمر نظرا لعدم وجود بيانات للسلامة والفعالية.

يجب ألا تعطى السيبروتيرون قبل التأكد من البلوغ.

المسنين: لا توجد بيانات تشير إلى الحاجة إلى تعديل الجرعة عند المرضى المسنين.

المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي: يعد استخدام السيبروتيرون عند المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد.

الاعتلال الكلوي: لم يتم دراسة السيبروتيرون عند المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي. لا توجد بيانات تشير إلى الحاجة إلى تعديل الجرعة عند المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي.

مصادات الاستطباب :
يجب ألا يستخدم سيبروتيرون في الحالات التالية :
في حال فرط الحساسية للمادة الفعالة أو لأي من السواغات.
في حالة الإصابة بأمراض الكبد (بما في ذلك اضطرابات الاطراح ، مثل متلازمة دوبين جونسون ومتلازمة روتور) ،
• في حالة أورام الكبد السابقة أو الحالية ،
• في المرضى الذين يعانون من الأمراض الهزالية
في حالة الأمراض الخبيثة المعروفة أو المشتبه بها ،
في المرضى الذين يعانون من الأورام السحائية أو الدبيم تاريخ من لأورام السحائية
• في حالة الاكتئاب المزمن الشديد
في حال حدوث أحداث خثارية سابقة أو حالية ،
• في حالة مرض السكري الحاد مع تغيرات في الأوعية الدموية ،
في حالة فقر الدم المنجلي ،
• أثناء الحمل،
أثناء الرضاعة ،
في حالة حدوث نزيف مهبلي غير مشخص ،
• في حالة الحمل مجهول السبب أو الحكة الشديدة أثناء الحمل أو وجود تاريخ طبي لـ الحمل الحاد،
• يجب عدم إعطاء سيبروتيرون للمرضى قبل انتهاء فترة البلوغ أو لأولئك الذين تضخيم غير مكتمل.

علاوة على ذلك، يجب اتباع المعلومات المتعلقة بموانع الاستعمال وأسباب الإيقاف الفوري ، الواردة في منشورات الطرد ذات الصلة وملخص لخصائص منتج تركيبة الإستروجين أو توليفة بروجيستيرون - الاستروجين (موانع الحمل المركبة عن طريق الفم) .

التحذيرات والإحتياطات:
•الكبد: لوحظ عند المرضى المعالجين بالسيبروتيرون سمية كبدية مباشرة، بما في ذلك اليرقان والتهاب الكبد والفشل الكبدي . تم الإبلاغ عن نتائج قاتلة بجرعات 100 ملغ و الحالات المذكورة أعلاه . معظم حالات الوفاة المسجلة كانت عند الرجال المصابين بسرطان البروستات المتقدم . ترتبط السمية بالجرعة وتتطور عادة بعد عدة أشهر من بدء العلاج . يجب إجراء اختبارات وظائف الكبد قبل المعالجة، بانتظام خلال فترة العلاج وكلما حدثت أي أعراض أو علامات تدل على تسمم الكبد. في حال تأكيد السمية الكبدية يجب سحب السيبروتيرون إلا في حال إمكانية تفسير السمية الكبدية بسبب آخر مثل: مرض نفيلي وفي هذه الحالة يجب الاستمرار بالسيبروتيرون فقط إذا كانت الفائدة الملموسة تفوق المخاطر.
تم ملاحظة حدوث في حالات نادرة جدا أورام حميدة وخبيثة كبدية التي قد تؤدي إلى نزيف داخل البطن مهدد الحياة بعد استخدام السيبروتيرون. في حال حدوث شكاوى بطنية عليه شديدة ، تضخم كبدية أو علامات لنزيف داخل البطن يجب التفكير بوجود ورم كبدي في التشخيص التفريقي.
•حوادث انصمامية خثارية: تم الإبلاغ عن وقوع حوادث انصمامية خثارية عند المرضى المتناولين للسيبروتيرون. يعد المرضى الذين يعانون من حوادث انصمامية خثارية / خثارية وريدية أو شريانية سابقة والذين لديهم تاريخ لحوادث وعائية دماغية أو خبالة متقدمة في زيادة لخطر خطر حدوث المزيد من الحوادث الانصمامية الخثارية ، ويمكن أن يكونون عرضة لخطر تكرار المرض خلال فترة العلاج بالسيبروتيرون.
قبل وصف السيبروتيرون عند المرضى الذين لديهم تاريخ لعمليات انصمامية خثارية أو الذين يعانون من فقر الدم المنجلي أو داء السكري الشديد مع تغييرات وعائية يجب النظر في نسبة المخاطر إلى الفوائد بدقة ولكل حالة على حدة.
•السحائية: تم الإبلاغ عن حدوث ورم سحائي (متعدد) بالارتباط مع الاستخدام على المدى الطويل (سنة) للسيبروتيرون بجرعة 25 ملغ / يوم فما فوق. إذا تم تشخيص المريض المعالج بالسيبروتيرون بالورم السحائي يجب إيقاف المعالجة بالسيبروتيرون.
•الاكتئاب المزمن: وجد أن بعض المرضى الذين يعانون من الاكتئاب المزمن الشديد تتدهور حالتهم عند تناول العلاج بالسيبروتيرون. مثل هؤلاء المرضى يجب مراقبتهم عن قرب بحثا عن علامات على التدهور وتحذيرهم للاتصال بالطبيب على الفور إذا تفاقم الاكتئاب.
•ضيق النفس: قد يحدث ضيق النفس بالعلاج بالسيبروتيرون بجرعات عالية. الذي قد يكون عادة لتأثير البروجيستيرون /التحفيزي والبروجيستيرونات الاصطناعية على التنفس، التي يكون محسوب بنقص أكسيد الكربون في الدم والقلاء التعويضي والذي لا يعتبر يتطلب علاج.
•وظيفة قشر الكظر: خلال فترة العلاج يجب فحص وظيفة قشر الكظر بانتظام كما تشير البيانات قبل السريرية لتثبيط محتمل نظرا لتأثير مشابه للقشرانى للسيبروتيرون بالجرعات العالية.
•داء السكري:يعد الإشراف الطبي الدقيق ضروري في حال كان المريض يعاني من داء السكري لأن السيبروتيرون قد يؤثر على استقلاب الكربوهيدرات. يجب إجراء فحص لاستقلاب الكربوهيدرات عند جميع مرضى السكري قبل وبانتظام خلال فترة العلاج لأن احتياجات حاضنات السكر الفموية أو الأنسولين قد تتغير.
تم الإبلاغ عن فقر دم خلال فترة العلاج على المدى الطويل. لذلك، يجب فحص تعداد خلايا الدم الحمراء بانتظام خلال فترة العلاج.
•يحتوي هذا الدواء على اللاكتوز . يجب على المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الغالاكتوز، عوز اللاب لاكتاز أو سوء امتصاص غلوكوز-غالاكتوز عدم تناول هذا الدواء. يجب على المرضى الذين يتبعون نظام غذائي خال من اللاكتوز أخذ ذلك بعين الاعتبار.

التداخلات الدوائية:
•داء السكري: قد يثبط السيبروتيرون أنزيم ال CYP2C8 بالجرعات العلاجية المرتفعة للسيبروتيرون ثلاث مرات 100 ملغ يوميا. يعد الثيازوليدونيدين وكيزة ال CYP2C8 (زيادة مستويات خافضات السكر في الدم هذه قد يتطلب تعديل الجرعة).
•مما أن السيبروتيرون يستقلب بأنزيم ال CYP3A4، فإنه من المتوقع أن الكيتوكونازول، الإيتراكونازول، كلوتريمازول، ريتونافير و المثبطات القوية الأخرى لـ CYP3A4تثبط استقلاب السيبروتيرون. من ناحية أخرى، محفزات الCYP3A4 مثل الريفامبيسين، الفينيتوئين والمستحضرات الحاوية على نبتة القديس جون قد يخفض من مستويات السيبروتيرون.
•قد يزداد خطر الاعتلال الكبدي المرتبط بالستاتين أو انحلال الربيدات عند الاعطاء المتزامن لمثبطات HMG-CoA الذي يستقلب بشكل رئيسي بأنزيم الCYP3A4 مع جرعات علاجية مرتفعة من السيبروتيرون ، لأنهما يشتركان في نفس المسار الاستقلابي.
•بناء على دراسات التثبيط في الزجاج فإنه من المحتمل أن يتثبط أنزيمات السيتوكروم P450CYP2C8، 2C9، 2C19، 3A4 و 2D6 بالجرعات المرتفعة من السيبروتيرون 100 ملغ ثلاث مرات يوميا.

الخصوبة والحمل والارضاع:
غير مطبق.

التأثر على القدرة على القيادة واستخدام الآلات:
يعد التعب والإنهاك شائعين،يجب تحذير المرضى حول هذا الأمر كما يجب عدم قيادة السيارة أو تشغيل الآلات في حال التأثر.

التأثيرات الجانبية:
التفاعلات الملاحظة في معظم الأحيان عند المرضى المتناولين للسيبروتيرون: انخفاض الشبق، خلل في وظيفة الانتصاب وتثبيط عكوس في الإنطاف.
التفاعلات الأكثر خطورة عند المرضى المتناولين للسيبروتيرون : سمية الكبد، أورام كبدية حميدة وخبيثة التي قد تؤدي إلى نزيف داخل البطن وحوادث انصمامية خثارية.
تم استنتاج الحالات التالية من عدد قليل من التجارب السريرية والتقارير الذاتية للتفاعلات السلبية:
شائعة جدا:انخفاض الشبق، خلل في وظيفة الانتصاب،انخفاض الدافع الجنسي وتثبيط وظيفة الغدد التناسلية. تكون هذه التغييرات عكوسة بعد إيقاف العلاج، انخفاض عدد النطاف و حجم الماء الدافق(عادة يحدث العقم ، وربما يكون هناك فقد للنطاف بعد 8 أسابيع.أظهرت التحاليل المتابعة أن هذه التغييرات تكون عكوسة عادة بعود الإنطاف إلى حالته السابقة بعد حوالي 3-5 شهور من إيقاف السيبروتيرون ، أو عند بعض المستخدمين إلى ما يصل إلى 20 شهرا. لم يعرف بعد إذا كان من الممكن عودة الإنطاف حتى بعد علاج طويل جدا. هناك أدلة على إنتاج نطاف غير طبيعية التي قد تؤدي إلى أجنة مشوهة مع السيبروتيرون).
شائعة:تغييرات في وزن الجسم خلال فترة العلاج على المدى الطويل، المزاج المكتئب،تململ (مؤقت)، بحة في الصوت، سمية كبدية مباشرة (تكون السمية متعلقة بالجرعة وتحدث عادة بعد عدة أشهر من بدء العلاج) ، تثدي (الذي يتراجع عادة بعد سحب المستحضر)، اندفاعات حارة، تعرق، تعب و إنهاك.
غير شائعة: طفح.

فرط الجرعة :
لم تكن هناك أية تقارير عن آثار سيئة لفرط الجرعة، لا يوجد ترياق محدد ويجب أن تكون المعالجة عرضية في حال كان مطلوبا .

شروط الحفظ: يحفظ في درجة حرارة أقل من 30° م.

التعبئة : شريط من البليستر PVC-Al يحتوي على 15 مضغوطة معبأ ضمن علبة كرتونية.

إن هذا دواء
- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكك خلافا للتعليمات يعرض ذلك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية أبدا في متناول أيدي الأطفال
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج: IDM الدولية للدواء - حلب - سوريا

Cyproteron 10 IDM Tablets

Cyproterne Acetate 10 mg Tablet

Composition and excipients:
Each tablet contains 10 mg Cyproterone Acetate.
Excipients: Lactose monohydrate, corn starch, povidone k25, magnesium stearate.
Properties:
Prostatic carcinoma and its metastases are in general androgen-dependent. Cyproterone acetate exerts a direct anti-androgen action on the tumour and its metastases. It also has progestogenic activity, which exerts a negative feedback effect on the hypothalamic receptors, so leading to a reduction in gonadotrophin release, and hence to diminished production of testicular androgens.
Pharmacokinetic properties:
Following oral administration, cyproterone acetate is completely absorbed over a wide dose range. Some drug is excreted unchanged with bile fluid. Most of the dose is excreted in the form of metabolites at a urinary to biliary ratio of 3:7. The renal and biliary excretion proceeds with a half-life of 1.9 days. Cyproterone acetate is almost exclusively bound to plasma albumin. About 3.5 - 4 % of total drug levels are present unbound. Because protein binding is non-specific, changes in SHBG (sex hormone binding globulin) levels do not affect the pharmacokinetics of cyproterone acetate. The absolute bioavailability of cyproterone acetate is almost complete (88 % of dose).
Indications:
Anti androgen for moderate and severe signs of androgenization in women. e.g.
- moderately severe hirsutism
- moderately severe androgenetic alopecia
- severe and moderately severe forms of acne and seborrhea.

In moderately severe forms of acne and seborrhea supplementary administration of cyproterone tablets is indicated in cases where the clinical picture is refractory to other treatments and no satisfactory results have been achieved with cyproterone / ethinylestradiol alone.
Posology and method of administration:
Pregnant women may not take cyproterone. Consequently, pregnancy has to be excluded prior to the start of therapy. cyproterone 10 mg has to be used in combination with a suitable oestrogen or a suitable progestogen-oestrogen combination (combined oral contraceptive 'pill'), in order to ensure necessary contraceptive protection and to avoid irregular bleeding.
This combination therapy shall be carried out as follows:.
Both products have to be started on day 1 of the cycle (day 1 of menstruation).
One cyproterone 10 mg tablet has to be taken daily from day 1 to day 15 of the combination therapy. Additionally, from day 1 to day 21, a suitable oestrogen or a suitable progestogen-oestrogen combinations has to be taken (combined oral contraceptive 'pill').
Both products have to be started on day 1 of the cycle (day 1 of menstruation). Only women, who are amenorrhoeic, begin immediately with the therapy prescribed by the doctor; in this case, day 1 of intake is considered as day 1 of menstruation and further calculated according to the recommendations.
The first cyproterone 10 mg tablet is removed from the field of the calendar pack, which corresponds to the day of the week on which the course is started. Then, one further tablet will be taken each day in direction of the arrow and end with the tablet from the field marked '15'. For a further 6 days, only the oestrogen or the progestogen-oestrogen combination (combined oral contraceptive 'pill'), whichever is being used, will be taken.
During the subsequent seven-day break, withdrawal bleeding will occur. Four weeks after having started taking the tablets, i.e. on the same day of the week, the next combined treatment will be started, irrespective of whether the bleeding has already stopped or is still ongoing.
Since women may not become pregnant while receiving cyproterone 10 mg, they must properly adhere to the treatment regimen.
Missed medication
If a dose of cyproterone-10 mg has been missed at its usual time, the combination treatment should be continued according to schedule without taking the missed tablet (a double dose should not be taken to make up for the forgotten dose of cyproterone 10 mg). The missed dose of cyproterone 10 mg can result in reduced efficacy and intermenstrual bleeding.
If the oestrogen or the progestogen-oestrogen combination (combined oral contraceptive 'pill'), whichever is being used, has been missed at its usual time, they must be taken, at the latest within 12 hours following the usual time. The contraceptive effect becomes questionable if more than 36 hours have elapsed since the previous administration. Nevertheless, the combination therapy should be continued according to schedule without the missed coated tablet, in order to avoid premature withdrawal bleeding. The advice and recommendations contained in the package leaflet and in the summary of product characteristics (in particular with regard to the contraceptive effect in the event of missing doses) of the oestrogen or the progestogen-oestrogen combination, whichever is being used, have to be followed.
Absence of the withdrawal bleed
If there is no bleed at the end of that particular cycle, pregnancy must be ruled out before tablet taking is resumed.
Length of use
The length of treatment depends upon the type, severity and the individual response to treatment of the virilisation signs. Acne generally responds more quickly to therapy than does hirsutism or alopecia.
Paediatric population: cyproterone is not recommended for use in male children and adolescents below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy. cyproterone must not be given before the conclusion of puberty.
Elderly: There are no data suggesting the need for a dosage adjustment in elderly patients.
Patients with hepatic impairment: The use of cyproterone is contraindicated in patients with liver diseases.
Renal impairment: The use of cyproterone in patients with renal impairment has not been investigated. There are no data suggesting the need for dosage adjustment in patients with renal impairment.
Contraindications:
Cyproterone must not be used in the following cases:
•in the event of hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
• in the event of liver diseases (including elimination disorders, such as Dubin-Johnson syndrome and Rotor syndrome),
• in the event of previous or existing liver tumours,
• in patients with wasting diseases
• in the event of known or suspected malignant diseases,
• in patients with meningiomas or meningiomas in their history,
• in the event of severe chronic depression,
• in the event of previous or existing thromboembolic events,
• in the event of severe Diabetes mellitus with vascular changes,
• in the event of sickle-cell anaemia,
• during pregnancy,
• whilst breast-feeding,
• in the event of undiagnosed vaginal bleeding,
• in the event of idiopathic pregnancy or severe pruritus during pregnancy or respectively Pemphigoid gestationis in the medical history,
• cyproterone should not be given to patients before the conclusion of puberty or to those whose maturation is incomplete.

Moreover, the information has to be followed concerning contraindications and reasons for immediate discontinuation, contained in the respective package leaflets and summary of product characteristics of the oestrogen or progestogen-oestrogen combination (combined oral contraceptive 'pill'), whichever is being used.

Warnings and precautions:
•Liver: Direct hepatic toxicity, including jaundice, hepatitis and hepatic failure, has been observed in patients treated with Cyproterone. At dosages of
100 mg and above cases with fatal outcome have also been reported. Most reported fatal cases were in men with advanced prostatic cancer. Toxicity is dose-related and develops, usually, several months after treatment has begun. Liver function tests should be performed pre-treatment, regularly during treatment and whenever any symptoms or signs suggestive of hepatotoxicity occur. If hepatotoxicity is confirmed, Cyproterone should be withdrawn, unless the hepatotoxicity can be explained by another cause, e.g. metastatic disease, in which case Cyproterone should be continued only if the perceived benefit outweighs the risk.
In very rare cases benign and malignant liver tumours, which may lead to life-threatening intra-abdominal haemorrhage, have been observed after the use of Cyproterone. If severe upper abdominal complaints, liver enlargement or signs of intra-abdominal haemorrhage occur, a liver tumour should be considered in the differential diagnosis.
•Thromboembolic events: The occurrence of thromboembolic events has been reported in patients using Cyproterone. Patients with previous arterial or venous thrombotic / thromboembolic events, with a history of cerebrovascular accidents or with advanced malignancies are at increased risk of further thromboembolic events, and may be at risk of recurrence of the disease during Cyproterone therapy.
In patients with a history of thromboembolic processes or suffering from sickle-cell anaemia or severe diabetes with vascular changes, the risk: benefit ratio must be considered carefully in each individual case before Cyproterone is prescribed.
•Meningiomas: The occurrence of (multiple) meningiomas has been reported in association with longer term use (years) of cyproterone acetate at doses of 25 mg/day and above. If a patient treated with Cyproteroneis diagnosed with meningioma, treatment with Cyproterone must be stopped.
•Chronic depression: It has been found that some patients with severe chronic depression deteriorate whilst taking Cyproterone therapy. Such patients should be closely monitored for signs of deterioration and warned to contact their doctor immediately if their depression worsens.
•Shortness of breath: Shortness of breath may occur under high-dosed treatment with Cyproterone. This may be due to the stimulatory effect of progesterone and synthetic progestogens on breathing, which is accompanied by hypocapnia and compensatory alkalosis, and which is not considered to require treatment.
•Adrenocortical function: During treatment, adrenocortical function should be checked regularly, as preclinical data suggest a possible suppression due to the corticoid-like effect of Cyproterone with high doses.
•Diabetes mellitus: Strict medical supervision is necessary if the patient suffers from diabetes as Cyproterone can influence carbohydrate metabolism. Parameters of carbohydrate metabolism should be examined in all diabetics before and regularly during treatment because the requirement for oral antidiabetics or insulin can change.
•Anaemiahas been reported during long-term treatment. Therefore, the red blood cell count should be checked regularly during treatment.
•This drug contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactosemal absorption should not take this medicine. Patients who are on a lactose-free diet should take this into consideration.
Drug interactions:
•Diabetes: At high therapeutic cyproterone doses of three times 100mg per day, it may inhibit CYP2C8. Thiazolidinediones are substrates of CYP2C8 (increased blood levels of these anti-diabetics may require dose adjustment).
•Since cyproterone is metabolised by CYP3A4, it is expected that ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir and other strong inhibitors of CYP3A4 inhibit the metabolism of cyproterone. On the other hand, inducers of CYP3A4 such as rifampicin, phenytoin and products containing St. John's wort may reduce the levels of cyproterone.
•The risk of statin-associated myopathy or rhabdomyolysis may be increased when those HMG-CoA inhibitors which are primarily metabolised by CYP3A4 are co-administered with high therapeutic cyproterone doses, since they share the same metabolic pathway.
•Based on in vitro inhibition studies, an inhibition of the cytochrome P450 enzymes CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 and 2D6 is possible at high cyproterone doses of 100 mg three times per day.
Fertility, pregnancy and lactation:
Not applicable
Effects on ability to drive and use machines:
Fatigue and lassitude are common, patients should be warned about this and if affected should not drive or operate machinery
Undesirable effects:
•The most frequently observed reactions in patients receiving cyproterone are decreased libido, erectile dysfunction and reversible inhibition of spermatogenesis.
•The most serious reactions in patients receiving cyproterone are hepatic toxicity, benign and malignant liver tumours which may lead to intra-abdominal haemorrhage and thromboembolic events.
•The following incidences were estimated from small number of clinical trials and spontaneous adverse reactions reports:
Very common: Decreased libido, erectile dysfunction, reduced sexual drive and inhibition of gonadal function. These changes are reversible after discontinuation of therapy. Sperm count and the volume of ejaculate are reduced (Infertility is usual, and there may be azoospermia after 8 weeks. Follow-up examinations have shown these changes to be reversible, spermatogenesis usually reverting to its previous state about 3-5 months after stopping cyproterone, or in some users, up to 20 months. That spermatogenesis can recover even after very long treatment is not yet known. There is evidence that abnormal sperms which might give rise to malformed embryos are produced during treatment with cyproterone),
Common: Changes in bodyweight during long term treatment, Depressive moods and restlessness (temporary), Dyspnoea, Direct hepatic toxicity (Toxicity is dose related and develops, usually, several months after treatment has begun), Gynaecomastia (which usually regresses after withdrawal of the preparation), Hot flushes, sweating, fatigue and lassitude
Uncommon: Rash.
Overdose:
There have been no reports of ill-effects of overdosage, There are no specific antidotes and if treatment is required it should be symptomatic.
Storage conditions: Store below 30° C.
Packaging: One PVC-Alu blister contains 15 tablets packed in a cardboard box.

THIS IS A MEDICAMENT

- A medicament is a product but unlike any other products
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Produced by: International Drug Manufacturig - Aleppo - Syria

U0919-LFH-103/rev01

Cyproteron 50 IDM Tablets

Cyproterone Acetate 50 mg tablets

composition and excipients:
Each tablet contains 50 mg Cyproterone Acetate.
Excipients: Lactose monohydrate, corn starch, povidone k25, magnesium stearate.
Properties:
Prostatic carcinoma and its metastases are in general androgen-dependent. Cyproterone acetate exerts a direct anti-androgen action on the tumour and its metastases. It also has progestogenic activity, which exerts a negative feedback effect on the hypothalamic receptors, so leading to a reduction in gonadotrophin release, and hence to diminished production of testicular androgens.
Pharmacokinetic properties:
Following oral administration, cyproterone acetate is completely absorbed over a wide dose range. Some drug is excreted unchanged with bile fluid. Most of the dose is excreted in the form of metabolites at a urinary to biliary ratio of 3:7. The renal and biliary excretion proceeds with a half-life of 1.9 days. Cyproterone acetate is almost exclusively bound to plasma albumin. About 3.5 - 4 % of total drug levels are present unbound. Because protein binding is non-specific, changes in SHBG (sex hormone binding globulin) levels do not affect the pharmacokinetics of cyproterone acetate. The absolute bioavailability of cyproterone acetate is almost complete (88 % of dose).
Indications:
Management of patients with prostatic cancer:
1.To suppress "flare" with initial LHRH analogue therapy,
2.In long-term palliative treatment where LHRH analogues or surgery are contraindicated, not tolerated, or where oral therapy is preferred.
3.In the treatment of hot flushes in patients under treatment with LHRH analogues or who have had orchidectomy.
Posology and method of administration:
Adults: The maximum daily dose is 300 mg.
•For long-term palliative treatment where LHRH analogues or surgery are contraindicated, not tolerated, or where oral therapy is preferred the dosage is 200-300 mg/day.
•Dosage for suppression of "flare" with initial LHRH analogue therapy:
Initially 100 mg twice daily alone for 5 - 7 days, followed by 100 mg twice daily (200 mg) for 3 – 4 weeks together with the LHRH analogue therapy in the dosage recommended.
For the above two indications the dosage should be divided into 2 - 3 doses per day and taken with some liquid after meals.
•For the treatment of hot flushes in patients under treatment with LHRH analogues or who have had orchidectomy a 50 mg starting dose, with upward titration if necessary within the range 50-150 mg/day, is recommended. The dosage should be divided into 1 - 3 doses per day and taken with some liquid after meals.
Paediatric population: cyproterone is not recommended for use in male children and adolescents below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy. cyproterone must not be given before the conclusion of puberty.
Elderly: There are no data suggesting the need for a dosage adjustment in elderly patients.
Patients with hepatic impairment: The use of cyproterone is contraindicated in patients with liver diseases.
Renal impairment: The use of cyproterone in patients with renal impairment has not been investigated. There are no data suggesting the need for dosage adjustment in patients with renal impairment.
Contraindications:
Cyproterone must not be used in patients with:
•Meningioma or a history of meningioma.
•Liver diseases (including Dubin-Johnson syndrome and Rotor syndrome)
•Malignant tumours (except for carcinoma of the prostate)
•Previous or existing liver tumours (only if these are not due to metastases from carcinoma of the prostate)
•Wasting diseases (with the exception of inoperable carcinoma of the prostate)
•Existing thromboembolic processes
•Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
Warnings and precautions:
•Liver: Direct hepatic toxicity, including jaundice, hepatitis and hepatic failure, has been observed in patients treated with Cyproterone. At dosages of
100 mg and above cases with fatal outcome have also been reported. Most reported fatal cases were in men with advanced prostatic cancer. Toxicity is dose-related and develops, usually, several months after treatment has begun. Liver function tests should be performed pre-treatment, regularly during treatment and whenever any symptoms or signs suggestive of hepatotoxicity occur. If hepatotoxicity is confirmed, Cyproterone should be withdrawn, unless the hepatotoxicity can be explained by another cause, e.g. metastatic disease, in which case Cyproterone should be continued only if the perceived benefit outweighs the risk.
In very rare cases benign and malignant liver tumours, which may lead to life-threatening intra-abdominal haemorrhage, have been observed after the use of Cyproterone. If severe upper abdominal complaints, liver enlargement or signs of intra-abdominal haemorrhage occur, a liver tumour should be considered in the differential diagnosis.
•Thromboembolic events: The occurrence of thromboembolic events has been reported in patients using Cyproterone. Patients with previous arterial or venous thrombotic / thromboembolic events, with a history of cerebrovascular accidents or with advanced malignancies are at increased risk of further thromboembolic events, and may be at risk of recurrence of the disease during Cyproterone therapy.
In patients with a history of thromboembolic processes or suffering from sickle-cell anaemia or severe diabetes with vascular changes, the risk: benefit ratio must be considered carefully in each individual case before Cyproterone is prescribed.
•Meningiomas: The occurrence of (multiple) meningiomas has been reported in association with longer term use (years) of cyproterone acetate at doses of 25 mg/day and above. If a patient treated with Cyproterone is diagnosed with meningioma, treatment with Cyproterone must be stopped.
•Chronic depression: It has been found that some patients with severe chronic depression deteriorate whilst taking Cyproterone therapy. Such patients should be closely monitored for signs of deterioration and warned to contact their doctor immediately if their depression worsens.
•Shortness of breath: Shortness of breath may occur under high-dosed treatment with Cyproterone. This may be due to the stimulatory effect of progesterone and synthetic progestogens on breathing, which is accompanied by hypocapnia and compensatory alkalosis, and which is not considered to require treatment.
•Adrenocortical function: During treatment, adrenocortical function should be checked regularly, as preclinical data suggest a possible suppression due to the corticoid-like effect of Cyproterone with high doses.
•Diabetes mellitus: Strict medical supervision is necessary if the patient suffers from diabetes as Cyproterone can influence carbohydrate metabolism. Parameters of carbohydrate metabolism should be examined in all diabetics before and regularly during treatment because the requirement for oral antidiabetics or insulin can change.
•Anaemia has been reported during long-term treatment. Therefore, the red blood cell count should be checked regularly during treatment.
•This drug contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactosemalabsorption should not take this medicine. Patients who are on a lactose-free diet should take this into consideration.
Drug interactions:
•Diabetes: At high therapeutic cyproterone doses of three times 100mg per day, it may inhibit CYP2C8. Thiazolidinediones are substrates of CYP2C8 (increased blood levels of these anti-diabetics may require dose adjustment).
•Since cyproterone is metabolised by CYP3A4, it is expected that ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir and other strong inhibitors of CYP3A4 inhibit the metabolism of cyproterone. On the other hand, inducers of CYP3A4 such as rifampicin, phenytoin and products containing St. John's wort may reduce the levels of cyproterone.
•The risk of statin-associated myopathy or rhabdomyolysis may be increased when those HMG-CoA inhibitors which are primarily metabolised by CYP3A4 are co-administered with high therapeutic cyproterone doses, since they share the same metabolic pathway.
•Based on in vitro inhibition studies, an inhibition of the cytochrome P450 enzymes CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 and 2D6 is possible at high cyproterone doses of 100 mg three times per day.
Fertility, pregnancy and lactation:
Not applicable
Effects on ability to drive and use machines:
Fatigue and lassitude are common, patients should be warned about this and if affected should not drive or operate machinery
Undesirable effects:
•The most frequently observed reactions in patients receiving cyproterone are decreased libido, erectile dysfunction and reversible inhibition of spermatogenesis.
•The most serious reactions in patients receiving cyproterone are hepatic toxicity, benign and malignant liver tumours which may lead to intra-abdominal haemorrhage and thromboembolic events.
•The following incidences were estimated from small number of clinical trials and spontaneous adverse reactions reports:
Very common: Decreased libido, erectile dysfunction, reduced sexual drive and inhibition of gonadal function. These changes are reversible after discontinuation of therapy, Sperm count and the volume of ejaculate are reduced (Infertility is usual, and there may be azoospermia after 8 weeks. Follow-up examinations have shown these changes to be reversible, spermatogenesis usually reverting to its previous state about 3-5 months after stopping cyproterone, or in some users, up to 20 months. That spermatogenesis can recover even after very long treatment is not yet known. There is evidence that abnormal sperms which might give rise to malformed embryos are produced during treatment with cyproterone),
Common: Changes in bodyweight during long term treatment, Depressive moods and restlessness (temporary), Dyspnoea, Direct hepatic toxicity (Toxicity is dose related and develops, usually, several months after treatment has begun), Gynaecomastia (which usually regresses after withdrawal of the preparation), Hot flushes, sweating, fatigue and lassitude
Uncommon: Rash.
Overdose:
There have been no reports of ill-effects of overdosage, There are no specific antidotes and if treatment is required it should be symptomatic.
Storage conditions: Store below 30° C.
Packaging: Two PVC-Alu blisters each contains 10 tablets packed in a cardboard box.

THIS IS A MEDICAMENT

- A medicament is a product but unlike any other products
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Produced by: IDM International Drug Manufacturig - Aleppo - Syria

UB19-LFH-104/rev01