

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Androcur 10 mg comprimidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de acetato de ciproterona.

Excipiente com efeito conhecido: 63,4 mg de lactose mono-hidratada por comprimido (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos a ligeiramente amarelados, com ranhura num lado e "BW" gravado em relevo num hexágono regular no outro lado. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sintomas moderadamente graves e graves de androgenização na mulher, tais como:

- hirsutismo moderadamente grave
- alopecia androgenética moderadamente grave ou grave
- formas graves e moderadamente graves de acne e seborreia

Para hirsutismo moderadamente grave, alopecia androgenética moderadamente grave ou grave, formas graves e moderadamente graves de acne e seborreia, acetato de ciproterona 10 mg é indicado quando não tiverem sido obtidos resultados satisfatórios com medicamentos contendo ciproterona em baixa dosagem ou com outras opções de tratamento.

Se o quadro clínico não responder a outras terapêuticas nem se consiga um resultado satisfatório administrando, unicamente, uma associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 0,035 mg de etinilestradiol.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

Via oral.

Posologia

Androcur está absolutamente contraindicado em grávidas. Antes do início do tratamento deve excluir-se a existência de uma gravidez.

Os comprimidos de Androcur 10 mg devem ser tomados conjuntamente com uma associação de 2 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol, a fim de se alcançar a necessária contraceção e de se evitarem hemorragias irregulares.

Deve iniciar-se a toma dos dois medicamentos no 1º dia do ciclo (= 1º dia da hemorragia).

Geralmente, a toma de Androcur 10 mg deve ser feita à razão de 1 comprimido por dia e desde o 1º ao 15º dia (=15 dias) conjuntamente com a associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 0,035 mg de etinilestradiol do 1º ao 21º dia (= 21 dias).

Depois de finalizada a toma dos 21 comprimidos revestidos da embalagem da associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 0,035 mg de etinilestradiol intercala-se uma pausa de 7 dias, durante a qual se produz uma hemorragia.

Após a pausa de 7 dias retoma-se o tratamento combinado de Androcur com a associação de 2 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol, independentemente da hemorragia ter cessado ou ainda persistir.

A duração do tratamento depende da gravidade dos sintomas patológicos de androgenização e da sua resposta ao tratamento. O tratamento deve ser feito durante vários meses. A acne e a seborreia respondem com maior rapidez que o hirsutismo ou a alopecia.

Após melhoria clínica, deve ser usada a dose eficaz mais baixa, que pode incluir acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 35 mcg.

Ausência de hemorragia

Se, excecionalmente, a hemorragia não surgir durante a semana de pausa, deve interromper-se o tratamento e excluir uma gravidez antes de se reiniciar a toma da medicação.

Falha na toma

Se a doente esquecer a toma, à hora habitual, dos comprimidos revestidos da associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 0,035 mg de etinilestradiol, deve tomar o comprimido revestido, o mais tardar, nas 12 horas seguintes. Se o esquecimento ultrapassar as 12 horas da toma habitual, a segurança contraceptiva, durante o ciclo em questão, pode estar comprometida. Deverá ser tomado em consideração o folheto informativo dos comprimidos revestidos da associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 0,035 mg de etinilestradiol (especialmente as indicações especiais sobre como atuar no caso de falha de toma e segurança contraceptiva). Se, após este ciclo de tratamento, não aparecer uma hemorragia deve excluir-se uma gravidez antes de se reiniciar a toma da medicação.

A falha da toma de comprimidos de Androcur pode diminuir a eficácia terapêutica e originar hemorragias intermenstruais. O comprimido de Androcur esquecido deve ser desconsiderado (não devem ser ingeridas duas doses para compensar a falha) e deve ser retomada a medicação à hora habitual, conjuntamente com o comprimido revestido.

Informações adicionais em populações especiais
Crianças e adolescentes

Androcur está apenas indicado para a utilização em doentes mulheres após a conclusão da puberdade. Não existem dados que sugiram a necessidade de ajustamento de dosagem.

Doentes geriátricos

Androcur 10 está apenas indicado em mulheres de idade fértil.

Doentes com compromisso hepático

A utilização de Androcur está contraindicada em mulheres com doenças de fígado (i.e. desde que os valores da função do fígado não tenham retornado ao normal).

Doentes com compromisso renal

Não existem dados que sugiram a necessidade para um ajustamento de dosagem em doentes com compromisso renal.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez.
- Aleitamento.
- Doenças hepáticas.
- Síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor.
- Icterícia ou prurido persistente durante uma gravidez anterior.

- Antecedentes de herpes durante a gravidez.
- Tumores hepáticos, atuais ou anteriores.
- Doenças consumptivas.
- Depressão crónica grave.
- Processos tromboembólicos existentes ou anteriores.
- Diabetes grave com alterações vasculares.
- Anemia falciforme.
- Devem também observar-se as contraindicações mencionadas no folheto informativo da associação estroprogestagénica (2 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol) que se administra em simultâneo com Androcur.

Androcur não deve ser utilizado em doentes com meningioma ou com antecedentes de meningioma.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de iniciar o tratamento, deve efetuar-se um rigoroso exame geral e ginecológico (incluindo o da mama e o teste de Papanicolaou) e excluir-se uma gravidez.

Têm sido notificados casos de meningiomas e meningiomas múltiplos em associação com a utilização prolongada (anos) de acetato de ciproterona a 25 mg/dia e em dosagens superiores. Se a um doente tratado com Androcur for diagnosticado meningioma, o tratamento com Androcur deve ser interrompido (ver secção 4.3).

Fígado

Durante o tratamento, a função hepática deve ser controlada periodicamente. Os testes da função hepática devem ser realizados antes do tratamento, durante o tratamento em intervalos regulares e sempre que ocorram sinais e sintomas sugestivos. Se for confirmada hepatotoxicidade, o tratamento com Androcur deve ser interrompido.

Após a utilização de Androcur, foram observados casos de tumores de fígado benignos e malignos, os quais poderão levar à ocorrência de hemorragia intra-abdominal com risco de vida. Se surgirem dores abdominais superiores intensas, hepatomegalia ou indícios de uma hemorragia intra-abdominal há que incluir no diagnóstico diferencial um tumor hepático.

Diabetes

É necessária uma rigorosa vigilância médica no caso da doente sofrer de diabetes porque a exigência em antidiabéticos orais ou em insulina pode variar durante o tratamento com Androcur (ver 4.3 Contraindicações).

Meningioma

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de ciproterona principalmente com doses de 25 mg e superiores. O risco de meningioma aumenta com doses cumulativas crescentes de acetato de ciproterona (ver secção 5.1). Podem ser alcançadas doses cumulativas elevadas com a utilização prolongada (vários anos) ou utilização de duração mais curta com doses diárias elevadas.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a meningiomas de acordo com a prática clínica. Se a um doente tratado com Androcur for diagnosticado meningioma, o tratamento com Androcur e outros medicamentos contendo ciproterona tem de ser interrompido permanentemente (ver secção “Contraindicações”).

Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com ciproterona.

Tratamento combinado

Se durante o tratamento combinado ocorrer *spotting* durante as 3 semanas de toma dos comprimidos, o tratamento não deve ser interrompido. No entanto, se ocorrer uma hemorragia persistente ou recorrente, em intervalos regulares, deve efetuar-se um exame ginecológico no sentido de excluir uma doença orgânica.

Em relação à toma adicional da associação estroprogestagénica (2 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol), devem também observar-se as instruções contidas no respetivo folheto informativo.

Este medicamento contém 63,4 mg de lactose mono-hidratada por comprimido. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Embora não tenham sido efetuados estudos de interação clínica, uma vez que este medicamento é metabolizado pela CYP3A4, é esperado que o cetoconazol, o itraconazol, o clotrimazol, o ritonavir e outros fortes inibidores da CYP3A4 inibam o metabolismo do acetato de ciproterona. Por outro lado, os indutores da CYP3A4, tais como, por ex., a rifampicina, a fenitoína e produtos contendo erva de S. João poderão reduzir os níveis de acetato de ciproterona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Androcur está contraindicado durante a gravidez e aleitamento.

Num estudo com 6 mulheres que tomaram uma dose única oral de 50 mg de acetato de ciproterona, 0.2% da dose foi excretada no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência rara	Frequência não conhecida
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Meningioma	Tumores de fígado benignos e malignos*
Doenças do sistema imunitário		Reacção de hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento de peso, Diminuição de peso
Perturbações hepato-biliares		Função hepática anormal, icterícia, hepatite
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor deprimido, Libido diminuída, Libido aumentada
Doenças gastrointestinais		Hemorragia intra-abdominal*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Tensão mamária, Ovulação inibida, <i>Spotting</i>

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas em doentes tomando Androcur 10 são *spotting*, aumento de peso e humor deprimido.

As RAMs mais graves em doentes tomando Androcur 10 são tumores de fígado benignos e malignos, os quais poderão levar a hemorragia intra-abdominal.

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de ciproterona (ver secção 4.4).

As RAMs notificadas com Androcur 10 estão descritas na tabela abaixo com base em dados de pós-comercialização e na experiência cumulativa com Androcur para as quais não poderá ser estimada uma frequência.

* Para informação adicional, ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A ovulação encontra-se inibida pelo tratamento combinado, existindo, por isso, uma situação de infertilidade.

Em relação à toma adicional da associação estroprogestagénica (2 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol) devem também observar-se os efeitos indesejáveis contidos no respetivo folheto informativo.

É listado o termo MedDRA (versão 8.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação adversa. Não estão listados sinónimos ou situações relacionadas, mas deverão ser igualmente considerados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Ensaios de toxicidade aguda, após administração única, mostraram que o acetato de ciproterona, a substância ativa do Androcur, pode ser classificado como praticamente não tóxico. Não é de esperar qualquer risco de intoxicação aguda, após uma única e inadvertida toma múltipla da dose terapêutica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.2.2.2 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores.
Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Antiandrogénios
Código ATC: G03HA01

Androcur é um medicamento hormonal antiandrogénico.

As patologias androgenodependentes como o crescimento de cabelo patológico no hirsutismo, a alopecia androgenética e o aumento da função da glândula sebácea na acne e seborreia são favoravelmente influenciadas pela deslocação competitiva dos

androgénios nos órgãos alvo. A redução da concentração de androgénios, que resulta da propriedade antigonadotrófica do acetato de ciproterona, tem um efeito terapêutico adicional.

Estas alterações são reversíveis após a interrupção da terapêutica.

Durante o tratamento combinado com a associação estroprogestagénica de 2 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol, a função ovárica encontra-se inibida.

Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre o acetato de ciproterona e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (CNAM) e incluiu uma população de 253.777 mulheres que utilizavam comprimidos de 50 – 100 mg de ciproterona. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a doses elevadas de acetato de ciproterona (dose cumulativa ≥ 3 g) e mulheres ligeiramente expostas ao acetato de ciproterona (dose cumulativa < 3 g). Foi demonstrada uma relação entre dose cumulativa e resposta.

Dose cumulativa de acetato de ciproterona	Taxa de incidência (em doentes-anos)	RRadj (95% IC) ^a
Ligeiramente exposto (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
Exposto a ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 g a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
mais de 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Ajustado com base na idade como variável dependente do tempo e estrogénio na inclusão

Uma dose cumulativa de 12g, por exemplo, pode corresponder a um ano de tratamento com 50 mg /dia, durante 20 dias por mês.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o acetato de ciproterona é completamente absorvido numa ampla escala de dosagens.

A biodisponibilidade absoluta do acetato de ciproterona é quase completa (88% da dose).

Distribuição

A ingestão de 10 mg de acetato de ciproterona origina um nível plasmático máximo de aproximadamente 75 ng/ml após cerca de 1,5 horas. Seguidamente, os níveis plasmáticos descem, em duas fases, com semividas de 0,8 horas e 2,3 dias, respetivamente. A depuração total do acetato de ciproterona no plasma foi de 3,6 ml/min/kg.

O acetato de ciproterona encontra-se quase exclusivamente ligado à albumina plasmática. Cerca de 3,5%-4% dos níveis totais do fármaco estão livres. Devido ao facto da ligação às proteínas ser inespecífica, as alterações dos níveis da SHBG ("Sex Hormone Binding Globulin") não afetam a farmacocinética do acetato de ciproterona.

Metabolismo/Biotransformação

O acetato de ciproterona é metabolizado através de várias vias que envolvem reações como hidroxilações e conjugações. O metabolito principal no plasma humano é o 15 β -hidroxi derivado.

Eliminação

Algumas fracções da dose são eliminadas inalteradas com a bÍlis. A maior parte da dose é eliminada sob a forma de metabolitos, por via urinária e biliar numa relação de 3:7. A eliminação renal e biliar é realizada com uma semi-vida de 1,9 dias. Os metabolitos plasmáticos foram eliminados a uma taxa similar (semi-vida de 1,7 dias).

A longa semi-vida da fase terminal de eliminação do fármaco do plasma (soro) e o regime de toma diária, podem condicionar uma acumulação do acetato de ciproterona no soro, cerca de 2 a 2,5 vezes durante um ciclo de tratamento.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os ensaios efectuados em animais de laboratório para avaliação da toxicidade associada à administração oral repetida revelaram efeitos predominantemente relacionados com as acções antiandrogénicas e progestagénicas do fármaco. Para além disso, o acetato de ciproterona provocou indução de enzimas hepáticas e hipertrofia hepática em ratinhos e ratos.

Não foram realizadas investigações experimentais sobre um possível efeito sensibilizante do acetato de ciproterona.

Os estudos de toxicidade reprodutiva não revelaram efeito teratogénico geral quando a exposição ao fármaco ocorreu durante a organogénese fetal, antes do desenvolvimento dos órgãos genitais externos. No entanto, a administração de doses elevadas de acetato de ciproterona durante a fase hormonodependente de diferenciação dos órgãos genitais provocou feminização em fetos masculinos.

Os testes de genotoxicidade de primeira linha, internacionalmente reconhecidos, forneceram resultados negativos quando realizados com o acetato de ciproterona. Contudo, outros testes, revelaram que o acetato de ciproterona induzia a formação de aductos com o ADN (e um aumento da actividade reparadora do ADN) nas células hepáticas de ratos e macacos e em hepatócitos humanos isolados a fresco, enquanto que não foram detectados aductos ADN nas células hepáticas de cães. O acetato de ciproterona apresentou actividade mutagénica sobre bactérias geneticamente modificadas com expressão de sulfotransferase hidroxisteróide humana ou de rato e "in vivo", em ratos transgénicos com um gene bacteriano como alvo de mutação. A relevância destes achados para a utilização clínica não está esclarecida.

A formação de aductos de ADN ocorreu com exposições semelhantes às que ocorreriam nos regimes posológicos recomendados para o acetato de ciproterona

Os estudos de carcinogenicidade realizados em ratinhos e ratos revelaram aumento na incidência de tumores da hipófise, fígado e/ou glândula mamária. Nos roedores, as especificidades dos mecanismos de "feedback" próprios de cada espécie demonstraram estar envolvidos na indução de tumores da hipófise e mamários.

A experiência clínica e ensaios epidemiológicos até à data não indiciam um aumento da incidência de tumores hepáticos no homem. Porém, é conhecido que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos hormonodependentes e de tumores.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Povidona 25000
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters em tiras de película de cloreto de polivinilo com fecho por folha de alumínio com revestimento selável a quente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Armazenar em local apropriado e fora do alcance e da vista das crianças.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Rua Quinta do Pinheiro, n.º 5
2794-003 Carnaxide

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5000203 - embalagem de 15 comprimidos a 10 mg, blister de PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 setembro 1982

Data de revisão: 21 setembro 1998

Data da última renovação: 30 setembro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO