

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

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.

Uma vez obtida a melhoria clínica, deve tentar manter-se o efeito terapêutico, exclusivamente, com a associação de 2 mg de acetato ciproterona com 0,035 mg de etinilestradiol.

Ausência de hemorragia

Se, excepcionalmente, 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 contracetiva, 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 contracetiva). 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).

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

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.

Tem 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.

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

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência não conhecida
Neoplasias benignas e malignas	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>

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 secundários contidos no respetivo folheto informativo.

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

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.

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
05/2016

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Androcur 100 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 100 mg de acetato de ciproterona.

Excipiente: 194 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 "LA" gravado em relevo em ambos os lados da ranhura e um hexágono regular no outro lado. O comprimido pode ser dividido em duas metades iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento antiandrogénico no carcinoma inoperável da próstata.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

Via oral.

Posologia

1 comprimido de Androcur 100 mg duas a três vezes por dia (= 200 - 300 mg). A dose diária máxima é de 300 mg.

Os comprimidos devem ser tomados após as refeições, com um pouco de líquido.

Caso se tenha produzido melhoria ou remissão, não se deve alterar a posologia, nem suspender o tratamento.

Para diminuir o aumento inicial de androgénios em terapia combinada com agonistas da GnRH:

Inicialmente, durante 5-7 dias, apenas 1 comprimido de Androcur 100 mg duas vezes por dia (= 200 mg); seguidamente, durante 3 a 4 semanas, 1 comprimido de Androcur 100 mg duas vezes por dia (= 200 mg) juntamente com um agonista da GnRH na dosagem recomendada pelo titular da autorização de introdução no mercado (ver informação de prescrição do agonista GnRH).

Para tratar afrontamentos em doentes sob terapia combinada com análogos da GnRH ou que tenham tido orquiectomia:

½ a 1½ comprimidos de Androcur 100 mg por dia (= 50 - 150 mg), com escalonamento da dose até 1 comprimido três vezes por dia (300 mg), se necessário.

Informações adicionais em populações especiais

Crianças e adolescentes

Androcur não está indicado para a utilização em crianças e adolescentes do sexo masculino com menos de 18 anos de idade devido à falta de dados sobre segurança e eficácia.

Doentes geriátricos

Não existem dados que sugiram a necessidade para um ajustamento de dose em doentes idosos.

Doentes com compromisso hepático

A utilização de Androcur está contra-indicada em doentes com doenças hepáticas (i.e. desde que os valores da função hepática não tenham retornado ao normal).

Doentes com compromisso renal

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

4.3 Contra-indicações

- Doenças hepáticas.
- Síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor.

- Tumores hepáticos, actuais ou anteriores (apenas se não forem devidos a metástases de carcinoma da próstata).
- Presença ou antecedentes de meningioma.
- Doenças consumptivas (excepto o carcinoma inoperável da próstata).
- Depressão crónica grave.
- Processos tromboembólicos existentes.
- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fígado

Em doentes tratados com Androcur, foi observada toxicidade hepática directa, incluindo icterícia, hepatite e insuficiência hepática. Com doses de 100 mg e superiores foram também notificados casos com desfecho fatal. Os casos fatais mais notificados foram de homens com carcinoma da próstata avançado. A toxicidade é dose dependente e surge, geralmente, vários meses após o início do tratamento. Deverão ser realizadas provas de função hepática antes de iniciar o tratamento, em intervalos regulares durante o tratamento e sempre que surjam sintomas ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade. Caso a hepatotoxicidade se confirme, deve suspender-se a terapêutica com Androcur, a não ser que a hepatotoxicidade possa ser explicada por outra causa, como, por exemplo, doença metastática. Neste caso, Androcur deverá ser mantido desde que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Após a utilização de Androcur, foram observados casos muito raros 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.

Meningioma

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).

Eventos tromboembólicos

A ocorrência de eventos tromboembólicos foi notificada em doentes medicados com Androcur, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal. Os doentes com eventos anteriores arteriais ou venosos trombóticos/tromboembólicos (por ex., trombose das veias profundas, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio) ou com antecedentes de acidentes vasculares cerebrais ou com malignidades avançadas têm um risco acrescido de eventos tromboembólicos.

Nos doentes com antecedentes de processos tromboembólicos ou sofrendo de diabetes grave com alterações vasculares ou de anemia falciforme, deve decidir-se, individual e cuidadosamente, sobre a relação risco/benefício antes da prescrição de Androcur.

Anemia

Foi notificada anemia durante o tratamento com Androcur. Deste modo, a contagem de glóbulos vermelhos deverá ser verificada regularmente durante o tratamento.

Diabetes mellitus

É necessária uma rigorosa vigilância médica no caso do doente sofrer de diabetes porque a exigência em antidiabéticos orais ou em insulina pode variar durante o tratamento com Androcur (ver também a secção 4.3 "Contra-indicações").

Dispneia

Poderá ocorrer uma sensação de dispneia com a administração de doses elevadas de Androcur. Nestes casos, há que considerar no diagnóstico diferencial o efeito estimulante da respiração atribuível à progesterona e aos progestagénios sintéticos que se acompanha de hipocapnia e de alcalose respiratória compensada. Estas situações não requerem tratamento.

Função do córtex supra-renal

Durante o tratamento, a função do córtex da supra-renal deverá ser verificada regularmente, uma vez que os dados pré-clínicos sugerem uma possível supressão devida ao efeito tipo corticóide de Androcur com doses elevadas (ver secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica").

Lactose

Este medicamento contém 194 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 interacção

Apesar de não terem sido realizados estudos de interacção clínica, uma vez que este fármaco é metabolizado pelo CYP3A4, é expectável que o cetoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir e outros inibidores potentes do CYP3A4 inibam o metabolismo do acetato de ciproterona. Por outro lado, os indutores do CYP3A4 tais como a rifampicina, fenitoína e produtos que contenham erva de S. João podem reduzir os níveis de acetato de ciproterona.

Com base em estudos de inibição "in vitro", é possível uma inibição das enzimas CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 e 2D6 do citocromo P450 com doses terapêuticas elevadas de acetato de ciproterona de 100 mg, 3 vezes por dia.

O risco de miopatia ou rabdomiólise associadas às estatinas pode estar aumentado quando os inibidores HMGC_oA (estatinas), que são primariamente metabolizados pelo CYP3A4, são co-administrados com doses terapêuticas elevadas de acetato de ciproterona, uma vez que partilham a mesma via de metabolização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

O tratamento com Androcur 100 mg (para utilização em homens) não está indicado em mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes cuja profissão requiera elevada concentração (por ex., participação na circulação rodoviária ou operadores de máquinas) devem ser avisados de que Androcur 100 mg pode provocar cansaço e adinamia e influenciar a capacidade de concentração.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente observadas em doentes tomando Androcur são libido diminuída, disfunção eréctil e inibição reversível da espermatogénese.

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

A frequência das RAMs notificadas com Androcur estão sumariadas na tabela abaixo. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$). As RAMs identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização, e para as quais não pôde ser estimada uma frequência, estão listadas em "Não conhecida".

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Não conhecida
Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas					Tumores de fígado benignos e	Meningiomas ^{§*}

					malignos*	
Doenças do sangue e do sistema linfático						Anemia*
Doenças do sistema imunitário				Reação de hipersensibilidade		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento de peso ou Diminuição de peso				
Perturbações do foro psiquiátrico	Libido diminuída, Disfunção erétil	Humor deprimido, Inquietação (temporária)				
Vasculopatias						Eventos tromboembólicos* **
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia*				
Doenças gastrointestinais						Hemorragia intra-abdominal*
Afecções hepatobiliares		Toxicidade hepática, incluindo icterícia, hepatite, falência hepática*				
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea			
Afecções musculoesqueléticas						Osteoporose

icas e dos tecidos conjuntivos						
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Inibição reversível da espermatogênese	Ginecomastia				
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Afrontamentos Sudação				

§ Ver secção 4.3 "Contra-indicações"

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

** Não foi estabelecida uma relação causal com Androcur.

O tratamento com Androcur reduz o impulso sexual e a potência e inibe a função das gónadas. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapêutica.

Devido ao seu efeito antiandrogénico e antigonadotrófico, Androcur inibe a espermatogénese no decurso de várias semanas. A espermatogénese é recuperada gradualmente dentro de poucos meses após a descontinuação da terapêutica.

Androcur poderá originar ginecomastia (por vezes associada a uma hipersensibilidade mamilar ao tacto), que habitualmente regride após a descontinuação da terapêutica.

A carência androgénica prolongada devido a Androcur pode, tal como acontece com outros tratamentos antiandrogénicos, originar osteoporose.

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 (ver secções 4.3 "Contra-indicações" e 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização").

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

4.9 Sobredosagem

Ensaio de toxicidade aguda, após administração única, mostraram que o acetato de ciproterona, a substância activa de Androcur, pode ser classificado como praticamente não tóxico. Igualmente, 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.

O tratamento com Androcur reduz o impulso sexual e a potência e inibe a função das gónadas. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapêutica.

O acetato de ciproterona inibe competitivamente o efeito dos androgénios nos órgãos alvo androgenodependentes, por ex., protege a próstata do efeito dos androgénios originários das gónadas e/ou do córtex supra-renal.

O acetato de ciproterona possui um efeito de inibição central. O efeito antigonadotrófico provoca uma redução na síntese de testosterona nos testículos e, consequentemente, uma redução da concentração sérica de testosterona.

O efeito antigonadotrófico do acetato de ciproterona surge também quando a substância é combinada com agonistas GnRH. O aumento inicial de testosterona provocado por este grupo de substâncias diminui com o acetato de ciproterona.

Com doses elevadas de acetato de ciproterona observou-se uma tendência ocasional para um ligeiro aumento dos níveis da prolactina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após 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 100 mg de acetato de ciproterona origina concentrações séricas máximas de cerca de $239,2 \pm 114,2$ ng/ml depois de $2,8 \pm 1,1$ h. A partir daí, os níveis séricos diminuem durante um intervalo de tempo tipicamente de 24 a 120 h, com uma

semi-vida terminal de $42,8 \pm 9,7$ h. A depuração total do acetato de ciproterona a partir do soro foi de $3,8 \pm 2,2$ 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 afectam a farmacocinética do acetato de ciproterona.

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 3 vezes, durante a administração diária repetida.

Metabolismo/Biotransformação

O acetato de ciproterona é metabolizado através de várias vias que envolvem reacções como hidroxilações e conjugações. O principal metabolito no plasma humano é o 15β -hidroxi derivado. A fase 1 do metabolismo do acetato de ciproterona é maioritariamente catalizada pela enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Eliminação

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

Os dados pré-clínicos não revelaram risco específico para os humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Toxicidade reprodutiva

A inibição transitória da fertilidade nos ratos macho, originada pelo tratamento oral diário, não mostrou que o tratamento com Androcur pudesse danificar os espermatozÓides e, nesse sentido, causar malformações ou perturbações da fertilidade na descendência.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

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 os níveis de aductos ADN nas células hepáticas dos cões foi extremamente baixo.

Esta formação de aductos de ADN ocorreu com exposições sistêmicas semelhantes às que ocorreriam nos regimes posológicos recomendados para o acetato de ciproterona. As consequências "in vivo" do tratamento com acetato de ciproterona foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focalizadas, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratos fêmea, e um aumento da frequência de mutações em ratos transgênicos portadores de um gene bacteriano como alvo de mutações.

Até à data, a experiência clínica, bem como ensaios epidemiológicos, não indicaram um aumento da incidência de tumores hepáticos no homem. Investigações sobre a tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores também não revelaram qualquer indicação de um potencial tumorigênico específico.

Porém, deve ser tido em consideração que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos hormono-dependentes e de tumores.

Em suma, os dados disponíveis não levantam qualquer objecção à utilização de Androcur em humanos se usado de acordo com as instruções preconizadas para a indicação em causa e na posologia recomendada.

Investigações experimentais com doses mais elevadas produziram efeitos do tipo corticóide nas glândulas supra-renais de ratos e cães, o que pode ser indicativo de efeitos semelhantes em humanos, se administrada a dose mais elevada (300 mg/dia).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Povidona 25000
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 30 e 60 comprimidos em blisters constituídos por folha de cloreto de polivinilo e folha de alumínio com selagem 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. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3341781 - Embalagem de 30 comprimidos, 100 mg, blister de PVC/Alu

N.º de registo: 5731484 - Embalagem de 60 comprimidos, 100 mg, blister de PVC/Alu

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

Data de primeira autorização: 21 Maio 1994

Data da última renovação: 30 Setembro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2016

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Androcur Depot 300 mg/3 ml solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola de 3 ml contém 300 mg de acetato de ciproterona em solução oleosa.

Excipiente: 353,4 mg de óleo de rícino por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

Solução límpida, isenta de partículas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diminuição do impulso sexual nos casos de desvios sexuais nos homens.

Tratamento antiandrogénico no carcinoma inoperável da próstata.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

As injeções têm que ser administradas muito lentamente. Androcur Depot é apenas para injeção intramuscular. Terá que haver precaução especial para evitar injeção intravascular.

Posologia

Diminuição do impulso sexual nos casos de desvios sexuais nos homens

Geralmente, administra-se 1 ampola de Androcur Depot em cada 10 a 14 dias, por via intramuscular profunda. Se, em casos isolados, o efeito não for suficiente, podem ser

administradas 2 ampolas, em cada 10 a 14 dias e, de preferência, uma na nádega direita e outra na esquerda.

Uma vez conseguido um resultado satisfatório, deve tentar-se reduzir a dose, aumentando, progressivamente, os intervalos entre as injeções.

Para se conseguir um efeito terapêutico estável, torna-se necessária a administração de Androcur Depot durante um longo período de tempo e, se possível, com o acompanhamento simultâneo de psicoterapia.

Tratamento antiandrogénico no carcinoma inoperável da próstata

1 ampola por semana, por via intramuscular profunda.

Quando se verificar uma melhoria ou uma remissão da sintomatologia, não se deverá interromper o tratamento nem reduzir a dose.

Informações adicionais em populações especiais

Crianças e adolescentes

Androcur não está indicado para a utilização em crianças e adolescentes do sexo masculino com menos de 18 anos de idade devido à falta de dados sobre segurança e eficácia.

Androcur Depot não deve ser administrado antes da conclusão da puberdade, uma vez que não pode ser excluída uma influência desfavorável no crescimento longitudinal e os eixos ainda não estabilizados da função endócrina.

Doentes geriátricos

Não existem dados que sugiram a necessidade para um ajustamento de dose em doentes idosos.

Doentes com compromisso hepático

A utilização de Androcur Depot está contra-indicada em doentes com doenças hepáticas (i.e. desde que os valores da função hepática não tenham retornado ao normal).

Doentes com compromisso renal

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

4.3 Contra-indicações

Diminuição do impulso sexual nos casos de desvios sexuais nos homens

- Doenças hepáticas.
- Síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor.
- Tumores hepáticos, actuais ou anteriores.
- Presença ou antecedentes de meningioma.
- Doenças consumptivas.
- Depressão crónica grave.
- Processos tromboembólicos existentes ou anteriores.
- Diabetes grave com alterações vasculares.
- Anemia falciforme.
- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Tratamento antiandrogénico no carcinoma inoperável da próstata

- Doenças hepáticas.
- Síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor.
- Tumores hepáticos, actuais ou anteriores (apenas se não forem devidos a metástases de carcinoma da próstata).
- Presença ou antecedentes de meningioma.
- Doenças consumptivas (excepto o carcinoma inoperável da próstata).
- Depressão crónica grave.
- Processos tromboembólicos existentes.
- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fígado

Em doentes tratados com Androcur, foi observada toxicidade hepática directa, incluindo icterícia, hepatite e insuficiência hepática. Com doses de 100 mg e superiores foram também notificados casos com desfecho fatal. Os casos fatais mais notificados foram de homens com carcinoma da próstata avançado. A toxicidade é dose dependente e surge, geralmente, vários meses após o início do tratamento. Deverão ser realizadas provas de função hepática antes de iniciar o tratamento, em intervalos regulares durante o tratamento e sempre que surjam sintomas ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade. Caso a hepatotoxicidade se confirme, deve suspender-se a terapêutica com Androcur, a não ser que a hepatotoxicidade possa ser explicada por outra causa, como, por exemplo, doença metastática. Neste caso, Androcur deverá ser mantido desde que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Após a utilização de Androcur, foram observados casos muito raros 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.

Meningioma

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).

Eventos tromboembólicos

A ocorrência de eventos tromboembólicos foi notificada em doentes medicados com Androcur, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal. Os doentes com eventos anteriores arteriais ou venosos trombóticos/tromboembólicos (por ex., trombose das veias profundas, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio) ou com antecedentes de acidentes vasculares cerebrais ou com malignidades avançadas têm um risco acrescido de eventos tromboembólicos.

Nos doentes com carcinoma inoperável da próstata com antecedentes de processos tromboembólicos ou sofrendo de anemia falciforme ou de diabetes grave com alterações vasculares, deve decidir-se, individual e cuidadosamente, sobre a relação risco/benefício antes da prescrição de Androcur.

Anemia

Foi notificada anemia durante o tratamento com Androcur. Deste modo, a contagem de glóbulos vermelhos deverá ser verificada regularmente durante o tratamento.

Diabetes mellitus

É necessária uma rigorosa vigilância médica no caso do doente sofrer de diabetes porque a exigência em antidiabéticos orais ou em insulina pode variar durante o tratamento com Androcur (ver também a secção 4.3 "Contra-indicações").

Dispneia

Poderá ocorrer uma sensação de dispneia com a administração de doses elevadas de Androcur. Nestes casos, há que considerar no diagnóstico diferencial o efeito estimulante da respiração atribuível à progesterona e aos progestagénios sintéticos que se acompanha de hipocapnia e de alcalose respiratória compensada. Estas situações não requerem tratamento.

Função do córtex supra-renal

Durante o tratamento, a função do córtex da supra-renal deverá ser verificada regularmente, uma vez que os dados pré-clínicos sugerem uma possível supressão devida ao efeito tipo corticóide de Androcur com doses elevadas (ver secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica").

Outras situações

Tal como com todas as soluções oleosas, Androcur Depot tem de ser injectado exclusivamente por via intramuscular e muito lentamente. A microembolia pulmonar de soluções oleosas pode, em alguns casos, conduzir a sinais e sintomas tais como tosse, dispneia e dor torácica. Podem ocorrer outros sinais e sintomas incluindo reacções vasovagais tais como mal-estar, hiper-hidrose, tonturas, parestesia ou síncope. Estas reacções podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis. Normalmente, o tratamento é de suporte, como por exemplo, pela administração de oxigénio.

Na indicação “diminuição do impulso sexual nos casos de desvios sexuais”, o consumo simultâneo de bebidas alcoólicas pode diminuir o efeito depressor de Androcur Depot sobre o impulso sexual.

Este medicamento contém óleo de rícino. Pode causar reacções alérgicas graves.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Apesar de não terem sido realizados estudos de interacção clínica, uma vez que este fármaco é metabolizado pelo CYP3A4, é expectável que o cetoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir e outros inibidores potentes do CYP3A4 inibam o metabolismo do acetato de ciproterona. Por outro lado, os indutores do CYP3A4 tais como a rifampicina, fenitoína e produtos que contenham erva de S. João podem reduzir os níveis de acetato de ciproterona.

Com base em estudos de inibição "in vitro", é possível uma inibição das enzimas CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 e 2D6 do citocromo P450 com doses terapêuticas elevadas de acetato de ciproterona de 100 mg, 3 vezes por dia.

O risco de miopatia ou rabdomiólise associadas às estatinas pode estar aumentado quando os inibidores HMGC_oA (estatinas), que são primariamente metabolizados pelo CYP3A4, são co-administrados com doses terapêuticas elevadas de acetato de ciproterona, uma vez que partilham a mesma via de metabolização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

O tratamento com Androcur Depot (para utilização em homens) não está indicado em mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes cuja profissão requeira elevada concentração (por ex., participação na circulação rodoviária ou operadores de máquinas) devem ser avisados de que Androcur Depot pode provocar cansaço e adinamia e influenciar a capacidade de concentração.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente observadas em doentes tomando Androcur são libido diminuída, disfunção eréctil e inibição reversível da espermatogénese.

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

A frequência das RAMs notificadas com Androcur estão sumariadas na tabela abaixo. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$). As RAMs identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização, e para as quais não pôde ser estimada uma frequência, estão listadas em "Não conhecida".

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Não conhecida
Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas					Tumores de fígado benignos e malignos*	Meningiomas§*
Doenças do sangue e do sistema linfático						Anemia*
Doenças do sistema imunitário				Reacção de hipersensibilidade		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento de peso ou Diminuição de peso				
Perturbações do foro psiquiátrico	Libido diminuída, Disfunção eréctil	Humor deprimido, Inquietação (temporária)				

Vasculopatias						Microembolia pulmonar oleosa* Reacções vasovagais* Eventos tromboembólicos* **
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia*				
Doenças gastrointestinais						Hemorragia intra-abdominal*
Afecções hepatobiliares		Toxicidade hepática, incluindo icterícia, hepatite, falência hepática*				
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea			
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos						Osteoporose
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Inibição reversível da espermatogénese	Ginecomastia				
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Afrontamentos Sudação				

§ Ver secção 4.3 "Contra-indicações"

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

** Não foi estabelecida uma relação causal com Androcur.

O tratamento com Androcur reduz o impulso sexual e a potência e inibe a função das gónadas. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapêutica.

Devido ao seu efeito antiandrogénico e antigonadotrófico, Androcur Depot inibe a espermatogénese no decurso de várias semanas. A espermatogénese é recuperada gradualmente dentro de poucos meses após a descontinuação da terapêutica.

Androcur Depot poderá originar ginecomastia (por vezes associada a uma hipersensibilidade mamilar ao tacto), que habitualmente regride após a descontinuação da terapêutica.

A carência androgénica prolongada devido a Androcur Depot pode, tal como acontece com outros tratamentos antiandrogénicos, originar osteoporose.

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 (ver secções 4.3 "Contra-indicações" e 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização").

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

4.9 Sobredosagem

Ensaios de toxicidade aguda, após administração única, mostraram que o acetato de ciproterona, a substância activa de Androcur Depot, pode ser classificado como praticamente não tóxico. Igualmente, não é de esperar qualquer risco de intoxicação aguda após administração inadvertida de um múltiplo 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 Depot é um medicamento hormonal antiandrogénico.

O tratamento com Androcur reduz o impulso sexual e a potência e inibe a função das gónadas. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapêutica.

O acetato de ciproterona inibe competitivamente o efeito dos androgénios nos órgãos alvo androgenodependentes, por ex., protege a próstata do efeito dos androgénios originários das gónadas e/ou do córtex supra-renal.

O acetato de ciproterona possui um efeito de inibição central. O efeito antigonadotrófico provoca uma redução na síntese de testosterona nos testículos e, consequentemente, uma redução da concentração sérica de testosterona.

Com doses elevadas de acetato de ciproterona observou-se uma tendência ocasional para um ligeiro aumento dos níveis de prolactina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A libertação do acetato de ciproterona, após injeção intramuscular da solução oleosa, realizou-se lenta e completamente.

A biodisponibilidade absoluta do acetato de ciproterona após injeção i.m. pode ser assumida como completa.

Distribuição

O nível máximo do fármaco no soro (180 ± 54 ng/ml) foi alcançado depois de aproximadamente 2 a 3 dias. A partir daí, os níveis séricos do fármaco diminuíram, sendo a semi-vida terminal de $4 \pm 1,1$ dias. A depuração total do acetato de ciproterona a partir do soro foi de $2,8 \pm 1,4$ 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 afectam a farmacocinética do acetato de ciproterona.

A longa semi-vida da fase terminal de eliminação do plasma (soro) e o intervalo de 7 dias entre as doses, podem condicionar uma acumulação do acetato de ciproterona no soro durante uma administração repetida. O equilíbrio entre a libertação do fármaco do depósito (depot) e a eliminação deve ser atingido por volta das 5 semanas.

Metabolismo/Biotransformação

O acetato de ciproterona é metabolizado através de várias vias que envolvem reacções como hidroxilações e conjugações. O principal metabolito no plasma humano é o 15 β -hidroxi derivado. A fase 1 do metabolismo do acetato de ciproterona é maioritariamente catalizada pela enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Eliminação

Algumas fracções da dose são eliminadas inalteradas com a bÍlis. A maior parte da dose é eliminada, sob a forma de metabolitos, na urina e nas fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistêmica

Os dados pré-clínicos não revelaram risco específico para os humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Toxicidade reprodutiva

A inibição transitória da fertilidade nos ratos macho, originada pelo tratamento oral diário, não mostrou que o tratamento com Androcur Depot pudesse danificar os espermatozóides e, nesse sentido, causar malformações ou perturbações da fertilidade na descendência.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

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 os níveis de aductos ADN nas células hepáticas dos cães foi extremamente baixo.

Esta formação de aductos de ADN ocorreu com exposições sistêmicas semelhantes às que ocorreriam nos regimes posológicos recomendados para o acetato de ciproterona. As consequências "in vivo" do tratamento com acetato de ciproterona foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focalizadas, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratos fêmea, e um aumento da frequência de mutações em ratos transgênicos portadores de um gene bacteriano como alvo de mutações.

Até à data, a experiência clínica, bem como ensaios epidemiológicos, não indicaram um aumento da incidência de tumores hepáticos no homem. Investigações sobre a tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores também não revelaram qualquer indicação de um potencial tumorigénico específico.

Porém, deve ser tido em consideração que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos hormono-dependentes e de tumores.

Em suma, os dados disponíveis não levantam qualquer objecção à utilização de Androcur Depot em humanos se usado de acordo com as instruções preconizadas para a indicação em causa e na posologia recomendada.

Investigações experimentais com doses mais elevadas produziram efeitos do tipo corticóide nas glândulas supra-renais de ratos e cães, o que pode ser indicativo de efeitos semelhantes em humanos, se administrada a dose mais elevada (300 mg/dia).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óleo de rícino para injectáveis
Benzoato de benzilo

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas em vidro castanho Tipo I de 3 ml.

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: 8705004 - Solução injectável – embalagem de 3 ampolas x 3 ml, vidro castanho Tipo I

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

Data da primeira autorização: 6 Março 1989
Data da última renovação: 30 Setembro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO
05/2016