

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Androcur 50 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 50 mg acetat de ciproteronă.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 108,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de culoare albă până la slab gălbuie, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu "BV", într-un hexagon regulat pe partea cealaltă. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Indicații pentru femei

Semne severe de androgenizare, de exemplu hirsutism sever, alopecie androgenică severă, însoțite frecvent de forme severe de acnee și/sau de seboree.

Pentru semne severe de androgenizare, de exemplu hirsutism sever, alopecie androgenică severă însoțite frecvent de forme severe de acnee și/sau de seboree, acetatul de ciproteronă 50 mg este indicat atunci când nu s-au obținut rezultate satisfăcătoare cu medicamente care conțin ciproteronă în doză mică sau cu alte opțiuni de tratament.

##### Indicații pentru bărbați

Scăderea libidoului, în cazul deviațiilor sexuale.

Tratament antiandrogenic în carcinomul inoperabil de prostată.

Pentru scăderea libidoului în cazul deviațiilor sexuale la bărbați, acetatul de ciproteronă 50 mg poate fi utilizat atunci când alte intervenții sunt considerate inadecvate.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Comprimatele se vor administra zilnic, cu lichide, după masă.

## **Dozele pentru femei**

### **• Femei de vârstă reproductivă**

Femeile gravide nu trebuie să ia Androcur 50. Din acest motiv, înainte de începerea tratamentului trebuie exclusă prezența unei sarcini.

La femeile de vârstă reproductivă, tratamentul se începe în prima zi a ciclului menstrual (= prima zi de sângerare). Numai femeile cu amenoree pot începe imediat tratamentul. În acest caz, prima zi de tratament va fi considerată prima zi a ciclului menstrual, iar în continuare se aplică următoarele recomandări.

Din prima până în a 10-a zi a ciclului menstrual (timp de 10 zile) se vor administra zilnic câte 2 comprimate de Androcur 50. În plus, aceste femei trebuie să primească un medicament care conține o combinație de progestogen-estrogen, de exemplu, câte un comprimat de Diane-35, zilnic, din prima până în a 21-a zi a ciclului, pentru asigurarea protecției contraceptive și stabilizarea ciclului menstrual.

Femeile care primesc tratament combinat ciclic trebuie să respecte un anumit moment al zilei pentru administrarea comprimatelor.

După 21 de zile există un interval liber de 7 zile, în care nu se administrează comprimatele și în timpul căruia apare sângerarea. După exact 4 săptămâni de la începerea primului ciclu de tratament, adică în aceeași zi a săptămânii, se începe următorul ciclu de tratament combinat, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu.

După obținerea unei ameliorări clinice, doza zilnică de Androcur 50 din timpul primelor 10 zile de tratament combinat cu Diane-35, poate fi redusă la 1 sau ½ de comprimat. Este posibil să fie suficientă numai administrarea de Diane-35 în monoterapie.

Reevaluați beneficiile și riscurile tratamentului cu Androcur 50 la începutul menopauzei. Utilizarea Androcur 50 pe termen lung (ani) trebuie să fie evitată (vezi pct. 4.4 Meningiom).

### *Absența sângerării*

Dacă în intervalul în care nu se administrează comprimatele nu apare sângerarea, tratamentul se întrerupe și, înainte de reluarea administrării, trebuie exclusă prezența unei sarcini.

### *Comprimatele uitate*

Femeile care primesc tratament ciclic combinat trebuie să respecte un anumit moment al zilei pentru administrarea comprimatelor. În cazul în care trec mai mult de 12 ore din momentul în care se administrează în mod obișnuit comprimatul de Diane-35, protecția contraceptivă poate fi redusă în timpul ciclului respectiv. Atragem atenția asupra recomandărilor speciale (referitoare la eficacitatea contraceptivă și la comprimatele uitate) din prospectul Diane-35. Dacă după ciclul respectiv nu apare sângerarea, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de continuarea tratamentului.

Comprimatele uitate de Androcur 50 pot scădea eficacitatea terapeutică și pot determina sângerări intermenstruale. Comprimatele uitate de Androcur 50 nu trebuie administrate ulterior (doza nu va fi dublată pentru a compensa o doză uitată), iar administrarea va continua în modul obișnuit, împreună cu Diane-35.

### **• Paciente aflate în post-menopauză sau histerectomizate**

La pacientele aflate în post-menopauză sau histerectomizate, Androcur poate fi administrat în monoterapie. În funcție de severitatea manifestărilor, doza medie va fi de 1 - ½ comprimat de Androcur 50 mg, o dată pe zi, timp de 21 zile, cu 7 zile pauză.

## **Dozele pentru bărbați**

Doza zilnică maximă recomandată este de 300 mg/zi.

- **Reducerea libidoului în cazurile de deviații sexuale**

În general, tratamentul se inițiază cu un comprimat de Androcur 50 de 2 ori pe zi. Poate fi necesară creșterea dozei la 2 comprimate de 2 ori pe zi, sau chiar la 2 comprimate de 3 ori pe zi, pentru o perioadă scurtă de timp. Durata tratamentului cu acetat de ciproteronă trebuie definită de la caz la caz. Atunci când s-a obținut un rezultat satisfăcător, efectul terapeutic trebuie menținut cu cea mai scăzută doză posibilă. La modificarea dozei sau atunci când se întrerupe administrarea acetatului de ciproteronă, doza trebuie redusă treptat. Frecvent este suficientă o doză de ½ de comprimat de 2 ori pe zi.

Doza zilnică trebuie redusă cu un comprimat sau, cel mai bine, cu ½ de comprimat, la intervale de câteva săptămâni.

Pentru stabilizarea efectului terapeutic, este necesară continuarea tratamentului cu Androcur 50 pentru o perioadă lungă de timp, pe cât posibil cu utilizarea simultană a unor măsuri de psihoterapie.

- **Tratament antiandrogenic în carcinomul inoperabil de prostată**

2 comprimate Androcur 50 de 2-3 ori pe zi (= 200 - 300 mg).

Tratamentul nu trebuie întrerupt și nici nu se va reduce doza după obținerea ameliorării sau a remisiunii.

- *Pentru reducerea creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în tratamentul cu agonști de GnRH*

Inițial, 2 comprimate de Androcur 50 de 2 ori pe zi (= 200 mg), în monoterapie timp de 5-7 zile, apoi 2 comprimate de Androcur 50 de 2 ori pe zi (= 200 mg), timp de 3-4 săptămâni, în asociere cu un agonist de GnRH în dozele recomandate de producător.

*Pentru tratamentul bufeurilor de căldură la pacienți tratați cu analogi de GnRH sau la care s-a practicat orhiectomie*

1-3 comprimate de Androcur 50 pe zi (50-150 mg), cu creșterea dozei până la 2 comprimate de 3 ori pe zi (300 mg), dacă este necesar.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Androcur 50 nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Androcur 50 nu trebuie să se administreze înainte de încheierea pubertății, deoarece poate avea o influență nefavorabilă asupra creșterii în lungime și asupra axelor funcțiilor endocrine care sunt încă nestabilizate.

#### *Pacienți vârstnici*

Nu există date care să sugereze necesitatea ajustării dozelor la pacienții în vârstă.

#### *Insuficiență hepatică*

Administrarea Androcur 50 este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu atâta timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal).

### *Insuficiență renală*

Nu există date care să sugereze necesitatea ajustării dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

### **4.3 Contraindicații**

- Afecțiuni hepatice
- Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor
- Tumori hepatice anterioare sau actuale
- Meningiom prezent sau în antecedente
- Procese trombo-embolice în antecedente sau actuale
- Afecțiuni consumptive
- Depresie cronică severă
- Diabet zaharat sever cu afectare vasculară
- Anemie drepanocitară
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **Contraindicații speciale pentru femei**

- Sarcină
- Alăptare
- Antecedente de icter sau prurit persistent în timpul unei sarcini anterioare
- Antecedente de herpes de sarcină

În ceea ce privește terapia combinată ciclică a semnelor severe de androgenizare, atragem atenția și asupra contraindicațiilor conținute în prospectul Diane-35, preparatul utilizat în asociere cu Androcur 50.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Androcur 50 nu trebuie administrat înainte de terminarea perioadei de pubertate, deoarece nu poate fi exclusă o influență nefavorabilă asupra creșterii în înălțime și asupra funcției endocrine încă nestabilizate.

#### Ficatul

La pacienții tratați cu 200–300 mg acetat de ciproteronă a fost raportată o toxicitate hepatică directă, incluzând icter, hepatită și insuficiență hepatică. La doze de 100 mg sau mai mari au fost raportate cazuri letale. Cele mai multe cazuri letale raportate au fost la bărbați cu carcinom de prostată în stadiu avansat. Toxicitatea este dependentă de doză și se manifestă, de obicei, după câteva luni după începerea tratamentului. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului și în cazul apariției unor semne sau simptome sugestive pentru hepatotoxicitate. Dacă hepatotoxicitatea se confirmă, tratamentul cu acetat de ciproteronă trebuie întrerupt, cu excepția cazului în care hepatotoxicitatea poate fi explicată printr-o altă cauză, de exemplu boală metastatică, caz în care administrarea de acetat de ciproteronă trebuie continuată numai dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile.

Au fost observate cazuri rare de tumori hepatice benigne și cazuri foarte rare de tumori hepatice maligne care, în cazuri izolate, au determinat hemoragii intra-abdominale care pot pune viața în pericol. În cazul apariției unor simptome severe abdominale superioare, a hepatomegaliei sau a semnelor de hemoragie intra-abdominală, prezența unei tumori hepatice trebuie inclusă în diagnosticul diferențial.

#### Meningiom

Apariția meningoamelor (individuale și multiple) a fost raportată în asociere cu utilizarea acetatului de ciproteronă, îndeosebi în cazul dozelor de 25 mg și mai mari. Riscul de meningiom crește odată cu creșterea dozelor cumulative de acetat de ciproteronă (vezi pct. 5.1). Dozele cumulative mari pot fi atinse în cazul utilizării prelungite (câțiva ani) sau perioadelor de tratament scurte dar cu doze zilnice mari. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de meningiom, în

conformitate cu practicile clinice. Dacă un pacient tratat cu Androcur 50 este diagnosticat cu meningiom, tratamentul cu Androcur 50 și alte medicamente care conțin ciproteronă trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”).

Există dovezi că riscul de meningiom poate scădea după întreruperea tratamentului cu ciproteronă. Reevaluați beneficiile și riscurile tratamentului cu Androcur 50 la începutul menopauzei (vezi pct. 4.2).

#### Diabet

Pacienții diabetici necesită supraveghere medicală strictă întrucât cerința de antidiabetice orale sau insulină se poate schimba în timpul tratamentului cu Androcur 50 (vezi pct. 4.3).

#### Funcția adrenocorticală

În timpul tratamentului funcția adrenocorticală trebuie să fie verificată în mod regulat, deoarece datele preclinice sugerează o suprimare posibilă datorită efectului corticoid al Androcur 50 (vezi pct. 5.3).

#### Scurtarea respirației

În tratamentul cu doze mari de Androcur 50 poate surveni, în cazuri individuale, dispneea.

Diagnosticul diferențial în astfel de cazuri trebuie să includă efectul stimulator asupra respirației al progesteronului și progestativelor sintetice, care se însoțește de hipocapnie și de alcaloză respiratorie compensată și care se consideră că nu necesită tratament.

#### Evenimente tromboembolice

La pacienții tratați cu Androcur 50 a fost raportată apariția de evenimente tromboembolice, deși nu a putut fi stabilită o legătură causală cu acest tratament. Pacienții cu evenimente trombotice / tromboembolice arteriale sau venoase în antecedente (de exemplu tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, infarct miocardic) sau cu antecedente de accidente cerebrovasculare sau cu neoplazii avansate au un risc crescut de evenimente tromboembolice ulterioare.

Androcur 50 conține lactoză 108,75 mg/comprimat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### • **În atenția femeilor**

Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuat un examen medical general și ginecologic amănunțit (care să includă examinarea sânilor și un frotiu citodiagnostic cervical); și trebuie exclusă prezența unei sarcini.

Reevaluați beneficiile și riscurile tratamentului cu Androcur 50 la începutul menopauzei (vezi pct. 4.2).

Dacă în timpul tratamentului combinat apar hemoragii punctiforme în timpul primelor 3 săptămâni de administrare a comprimatelor, tratamentul nu trebuie întrerupt. Totuși, în cazul unor hemoragii persistente sau recurente la intervale neregulate, este necesară efectuarea unei examinări ginecologice pentru excluderea unei afecțiuni organice.

În ceea ce privește necesitatea administrării asociate de *Diane-35*, atragem atenția asupra informațiilor relevante pentru acest medicament.

#### • **În atenția bărbaților**

#### Anemia

Au fost raportate cazuri de anemie în timpul tratamentului cu Androcur. Prin urmare, numărul de eritrocite din sânge ar trebui să fie verificate în mod regulat în timpul tratamentului.

În indicația de „reducere a libidoului în cazuri de deviații sexuale”, efectul terapeutic al Androcur 50 poate fi diminuat sub influența alcoolului.

La pacienții cu carcinom inoperabil de prostată, cu antecedente de procese tromboembolice sau care suferă de anemie drepanocitară sau de diabet zaharat sever cu afectare vasculară, înainte de prescrierea Androcur 50 trebuie efectuată, în fiecare caz individual, o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Necesarul de antidiabetice orale sau de insulină poate fi modificat.

Deși nu au fost efectuate studii clinice de interacțiuni, deoarece acest medicament este metabolizat de CYP3A4, este de așteptat ca metabolismul acetatului de ciproteronă să fie inhibat de ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir și de alți inhibitori puternici ai CYP3A4. Pe de altă parte, inductorii CYP3A4, cum sunt rifampicina, fenitoina și preparatele care conțin sunătoare, pot reduce concentrațiile plasmatice de acetat de ciproteronă.

Pe baza studiilor de inhibiție in vitro, la doze terapeutice mari de acetat de ciproteronă, de 100 mg de 3 ori pe zi, este posibilă inhibarea enzimelor citocromului P450, CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 și 2D6.

Riscul de miopatie sau rabdomioliză asociat statinelor poate fi crescut în cazul asocierii acestor inhibitori de HMGCoA (statine), metabolizați în principal de către CYP3A4, cu doze terapeutice mari de acetat de ciproteronă, deoarece au aceeași cale de metabolizare.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Administrarea de Androcur 50 este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării.

Într-un studiu realizat la 6 femei care au primit o singură doză orală de 50 mg acetat de ciproteronă, 0,2% din doza administrată s-a excretat în laptele matern.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienților ale căror profesii necesită o concentrare intensă (de exemplu conducători auto, cei care manipulează utilaje) trebuie să li se atragă atenția că Androcur 50 poate determina astenie și scăderea vitalității și poate afecta capacitatea de concentrare.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la femeile care au urmat tratament cu Androcur 50 sunt sângerarea, creșterea sau scăderea în greutate.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la bărbații care au urmat tratament cu Androcur 50 sunt scăderea libidoului, disfuncții erectile și inhibarea reversibilă a spermatogenezei.

Cele mai grave reacții adverse la pacienți tratați cu Androcur 50 sunt toxicitatea hepatică, tumori benigne și maligne ale ficatului care pot să conducă la hemoragii intra-abdominale și evenimente tromboembolice.

Frecvența reacțiilor adverse raportate pentru Androcur 50 sunt rezumate în tabelele de mai jos. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ) și foarte rare ( $<1/10000$ ). Reacții adverse identificate în timpul supravegherii după punerea pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată sunt enumerate ca frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### La femei

Tabelul 1. Reacții adverse care au fost raportate în perioada observațiilor post-comercializare și experiența cumulativă cu Androcur 50

Clasa de sisteme și organe MedDRA	Rare	Cu frecvență necunoscută
-----------------------------------	------	--------------------------

Clasa de sisteme și organe MedDRA	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecifice	Meningiom <sup>§*</sup>	Tumori benigne și maligne ale ficatului*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea sau scăderea în greutate
Tulburări psihice		Scăderea libidoului, creșterea libidoului, stări depresive, neliniște
Tulburări vasculare		Evenimente tromboembolice* <sup>†</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee*
Tulburări gastrointestinale		Hemoragii intra-abdominale*
Tulburări hepatobiliare		Toxicitate hepatică, inclusiv icter, hepatită, insuficiență hepatică*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		Inhibarea ovulației, Dureri la nivelul sânilor, sângerare*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie

<sup>§</sup>) Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.3.

\*Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.4.

<sup>†</sup> Nu a fost stabilită o relație cauzală cu Androcur 50

## La bărbați

Tabelul 2. Reacții adverse care au fost raportate la utilizatorii de acetat de ciproteronă în timpul studiilor clinice și în perioada post-comercializare

Clasa de sisteme și organe MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate				Meningiom <sup>§</sup> *	Tumori benigne și maligne ale ficatului*	
Tulburări hematologice și limfatice						Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate		
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea sau scăderea în greutate				

Clasa de sisteme și organe MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Scăderea libidoului, Disfuncții erectile	Stări depresive, Neliniște (temporară)				
Tulburări vasculare						Evenimente tromboembolice */**
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee*				
Tulburări gastrointestinale						Hemoragii intra-abdominale*
Tulburări hepatobiliare		Toxicitate hepatică, inclusiv icter, hepatită, insuficiență hepatică*				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate tranzitorii			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv						Osteoporoză
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Inhibarea reversibilă a spermatogenezei	Ginecomastie				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, Bufeuri de căldură, Transpirații				

§) Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.3.

\*Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.4.

† Nu a fost stabilită o relație cauzală cu Androcur 50

A fost utilizat cel mai adecvat termen MedDRA (versiunea 8.0) pentru a descrie o reacție adversă. Sinonimele sau condițiile aferente acestora nu sunt enumerate, dar ar trebui, de asemenea, să fie luate în considerare.

### Descrierea reacțiilor adverse

Apariția meningioamelor (individuale și multiple) a fost raportată în asociere cu utilizarea acetatului de ciproteronă (vezi pct. 4.4).



Au fost raportate meningioame în asociere cu utilizarea pe termen lung (mai mulți ani) de doze Androcur de 25 mg și mai mari (vezi pct. 4.3 și pct 4.4).

#### La femei

Ovulația este inhibată sub tratamentul combinat, astfel încât există o stare de infertilitate. În ceea ce privește necesitatea tratamentului concomitent cu Diane-35, atragem atenția asupra notelor speciale referitoare la reacțiile adverse ale Diane-35, conținute în prospectul medicamentului.

#### La bărbați

La pacienții de sex masculin, libidoul și potența sunt reduse iar funcția gonadală este inhibată sub tratamentul cu Androcur. Aceste modificări sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

După câteva săptămâni de tratament, Androcur inhibă spermatogeneza, prin acțiunea sa antiandrogenică și antigonadotropă. Spermatogeneza se recuperează treptat în interval de câteva luni de la întreruperea tratamentului.

La pacienții de sex masculin, Androcur poate determina ginecomastie (uneori asociată cu sensibilitate la atingere) care regresează, de obicei, după întreruperea administrării.

Ca și în cazul altor preparate antiandrogenice, privarea îndelungată de androgeni în cursul tratamentului cu Androcur poate determina osteoporoză la bărbați.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

### **4.9 Supradozaj**

Studiile de toxicitate acută după administrarea unor doze unice au demonstrat faptul că acetatul de ciproteronă, substanța activă din Androcur 50, poate fi clasificat ca non-toxic. Nu este de așteptat vreun risc de intoxicație acută după o singură administrare a unei doze mai mari decât cea terapeutică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, antiandrogeni.  
codul ATC: G03HA01.

Androcur 50 este un preparat hormonal antiandrogenic.

La femei, afecțiunile androgen-dependente, cum sunt creșterea excesivă a părului în hirsutism, alopecia androgenică și hiperfuncția glandelor sebacee în acnee și seboree, sunt influențate în mod favorabil de inhibiția competitivă a androgenilor la nivelul organelor țintă. Scăderea concentrației de androgeni, cauzată de efectul antigonadotrop al acetatului de ciproteronă, are un efect terapeutic suplimentar.

Aceste modificări sunt reversibile după întreruperea tratamentului.

Funcția ovariană este inhibată în timpul tratamentului combinat cu Diane-35.

La bărbați, libidoul și potența sunt reduse, iar funcția gonadală este inhibată sub tratamentul cu Androcur 50. Aceste modificări sunt reversibile după întreruperea tratamentului. Acetatul de ciproteronă inhibă competitiv efectul androgenilor la nivelul organelor țintă androgen-dependente, de exemplu protejează prostata de efectul androgenilor proveniți din gonade și / sau cortexul suprarenalian.

Acetatul de ciproteronă are un efect inhibitor central. Efectul antigonadotropic determină o reducere a sintezei de testosteron la nivel testicular, ducând, astfel, la o reducere a concentrațiilor serice de testosteron.

Efectul antigonadotropic al acetatului de ciproteronă se exercită și dacă substanța se asociază cu agoniști de GnRH. Creșterea inițială a testosteronului determinată de acest grup de substanțe este redusă de acetatul de ciproteronă.

În tratamentul cu doze mari de acetat de ciproteronă a fost observată ocazional o tendință de creștere ușoară a nivelului prolactinei.

### Meningiom

Pe baza rezultatelor unui studiu epidemiologic de cohortă desfășurat în Franța, s-a observat o asocieră dependentă de doză cumulativă între acetatul de ciproteronă și meningiom. Acest studiu s-a bazat pe date provenite de la Casa de asigurări de sănătate franceză (CNAM) și a inclus o populație de 253777 femei care utilizează ciproteronă 50-100 mg comprimate. Incidența meningiomului tratat chirurgical sau prin radioterapie a fost comparată între femeile expuse la acetat de ciproteronă în doză mare (doză cumulativă  $\geq 3$  g) și femeile cu expunere limitată la acetatul de ciproteronă (doză cumulativă  $< 3$  g). A fost demonstrată o relație între reacție și doză cumulativă.

Doză cumulativă de acetat de ciproteronă	Rata incidenței (la pacient-ani)	RR <sub>adj</sub> (ÎI 95%) <sup>a</sup>
Expunere limitată (<3 g)	4,5/100000	Ref.
Expunere la $\geq 3$ g	23,8/100000	6,6 [4,0-11,1]
12 g până la 36 g	26/100000	6,4 [3,6-11,5]
36 g până la 60g	54,4/100000	11,3 [5,8-22,2]
Peste 60 g	129,1/100000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Ajustat pe baza vârstei ca variabilă dependentă de timp și a aportului de estrogen la includere

De exemplu, o doză cumulativă de 12 g poate corespunde cu un an de tratament cu doza de 50 mg/zi, timp de 20 de zile în fiecare lună.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală, acetatul de ciproteronă este absorbit complet, la doze variind în limite largi. Biodisponibilitatea absolută a acetatului de ciproteronă este aproape completă (88% din doză)

### Distribuție

Ingestia a 50 mg acetat de ciproteronă determină concentrații serice maxime de aproximativ 140 ng/ml, după aproximativ 3 ore. Ulterior, nivelul seric scade într-un interval de timp de 24-120 de ore, cu un timp de înjumătățire de  $43,9 \pm 12,8$  ore. Clearance-ul total al acetatului de ciproteronă din plasmă a fost determinat la  $3,5 \pm 1,5$  ml/min/kg.

Acetatul de ciproteronă se leagă aproape în totalitate de albumina plasmatică. Aproximativ 3,5-4% din cantitatea totală este nelegată de proteine. Deoarece legarea de proteine nu este specifică, modificările SHBG (sex hormone binding globulin) nu influențează farmacocinetica acetatului de ciproteronă.

În conformitate cu timpul lung de înjumătățire a fazei de dispersare terminale din plasmă (ser) și aportul zilnic, este de așteptat o acumulare serică de ciproteronă acetat cu un factor aproximativ egal cu 3 pe parcursul unor administrări zilnice repetate.

#### Metabolizare

Acetatul de ciproteronă este metabolizat pe diferite căi, inclusiv hidroxilare și conjugare. Principalul metabolit în plasma umană este derivatul 15β-hidroxi. Faza 1 de metabolizare a acetatului de ciproteronă este, în principal, catalizată de către enzima CYP3A4 a citocromului P450.

#### Eliminare

O parte din doză se elimină nemodificată prin lichidul biliar. Cea mai mare parte din doză se elimină sub formă de metaboliți la un raport urinar/biliar de 3/7. Excreția renală și biliară determină un timp de înjumătățire de 1,9 zile. Metaboliții din plasmă au fost eliminați, la o rată similară (timp de înjumătățire de 1,7 zile).

#### Condiții la starea de echilibru

Datorită timpului de înjumătățire și aportului zilnic, o acumulare de acetat de ciproteronă cu un factor de aproximativ 3 poate fi de așteptat în plasmă în timpul administrării zilnice repetate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea sistemică

Datele preclinice nu au relevat prezența unor riscuri specifice pentru specia umană, pe baza studiilor convenționale de toxicitate la doze repetate.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării

Inhibarea temporară a fertilității la masculii de șobolan, determinată de tratamentul oral zilnic, nu a indicat în niciun fel faptul că Androcur 50 determină alterări ale spermatozoizilor care ar putea induce malformații sau afectarea fertilității puilor.

#### Genotoxicitate și carcinogenitate

Testele de genotoxicitate de primă linie, recunoscute, au avut rezultate negative în cazul acetatului de ciproteronă. Totuși, teste ulterioare au demonstrat că acetatul de ciproteronă a fost capabil să inducă adiiții la nivel de ADN (și o creștere a activității reparatorii a ADN) în celulele hepatice de șobolan și maimuță, ca și în hepatocite proaspete izolate umane. Nivelul adiițiilor ADN în celulele hepatice de câine a fost extrem de scăzut.

Această formare a adiițiilor ADN a survenit la expuneri sistemice care s-ar putea atinge la regimurile de dozare recomandate pentru acetatul de ciproteronă. Consecințele *in vivo* ale tratamentului cu acetat de ciproteronă au fost creșterea incidenței leziunilor focale hepatice, posibil pre-neoplazice, în care enzimele celulare au fost alterate, la femelele de șobolan și o creștere a frecvenței mutațiilor la șobolanii transgenici purtători ai unei gene bacteriene ca țintă pentru mutații.

Experiența clinică și studiile epidemiologice corect conduse desfășurate până în prezent nu susțin o creștere a incidenței tumorilor hepatice la om. Nici studiile de tumorigenitate a acetatului de ciproteronă la rozătoare nu au furnizat vreun indiciu al unui potențial tumorigen specific.

Totuși, trebuie avut în vedere faptul că steroizii sexuali pot promova creșterea anumitor țesuturi și tumori hormon-dependente.

Per ansamblu, datele disponibile nu aduc nicio obiecție împotriva utilizării Androcur 50 la om, dacă acesta este administrat în conformitate cu indicațiile respective și cu dozele recomandate.

Studii experimentale la șobolani și câini au decelat, la doze mari, efecte asemănătoare corticoizilor asupra glandelor suprarenale, ceea ce ar putea indica existența unor efecte similare la om, la doza maximă administrată (300 mg/zi).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Polividonă 25000  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.  
Cutie cu un flacon din sticlă brună a 50 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7565/2015/01 Cutie cu 5 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.  
7565/2015/02 Cutie cu un flacon din sticlă brună a 50 comprimate.

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2020.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.