

ANDROCUR:

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Androcur 50 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de acetato de ciproterona.

Excipientes: 105.5 mg de lactosa por comprimido (ver sección 4.4) y almidón de maíz.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color blanco a amarillo pálido, redondos, ranurados, en la cara anterior llevan grabado un hexágono con las letras "BV". El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicaciones en el hombre

Reducción del impulso sexual aumentado (hipersexualidad)

Tratamiento de carcinoma avanzado de próstata hormonodependiente

Reducción de niveles de andrógenos al inicio de tratamiento con análogos de GnRH

Tratamiento de sofocos causados por disminución de los niveles de andrógenos

Indicaciones en la mujer

Manifestaciones graves de androgenización; por ejemplo, hirsutismo muy intenso, alopecia androgenética severa, a menudo acompañada de cuadros graves de acné y/o seborrea.

4.2 Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral.

Posología en el hombre

Los comprimidos deben tragarse con líquido después de las comidas.

La dosis máxima diaria es 300 mg.

- Reducción del impulso sexual aumentado (hipersexualidad)

Generalmente se inicia el tratamiento con 100 mg/día (1 comprimido de Androcur dos veces al día). Puede precisarse aumentar la dosis a 200 mg/día (2 comprimidos dos veces al día), o incluso 300 mg/día (dos comprimidos 3 veces al día) durante un breve periodo de tiempo. Después de conseguir un resultado satisfactorio debe intentarse mantener el efecto terapéutico con la menor dosis posible. Generalmente es suficiente la dosis de 50 mg/día (½ comprimido dos veces al día). Tanto la reducción de la dosis como la suspensión de la medicación, no deben hacerse drásticamente sino en forma gradual, reduciendo la dosis diaria en 1 o mejor ½ comprimido en etapas de varias semanas.

Para estabilizar el efecto terapéutico es necesario tomar Androcur durante un largo periodo de tiempo, a ser posible con el empleo simultáneo de medidas psicoterapéuticas.

- Tratamiento antiandrogénico en carcinoma avanzado de próstata hormonodependiente

200-300 mg/día (2 comprimidos de Androcur dos o tres veces al día).

Los comprimidos se ingieren con algo de líquido después de las comidas.

No debe interrumpirse el tratamiento ni reducirse la dosis después de conseguir mejoría o remisiones.

- Para reducir el incremento de hormonas masculinas que se produce al iniciar el tratamiento con agonistas de la GnRH

Al principio 200 mg/día (2 comprimidos de Androcur mg dos veces al día) durante 5-7 días, solo. A continuación 200 mg/día (2 comprimidos de Androcur mg dos veces al día) durante 3-4 semanas, junto con un agonista GnRH en la dosis recomendada.

- Para tratar los sofocos en pacientes en tratamiento con análogos de GnRH o que han sido sometidos a orquiectomía bilateral

50-150 mg/día (1-3 comprimidos al día de Androcur mg) con aumento de la dosis hasta 300 mg/día (2 comprimidos tres veces al día) si es necesario.

Posología en la mujer

Los comprimidos deben tragarse con líquido después de las comidas.

- Mujeres en edad fértil

Durante el embarazo no debe tomarse Androcur. Por ello, antes de comenzar el tratamiento ha de excluirse la existencia de embarazo.

En mujeres en edad fértil se inicia el tratamiento el primer día del ciclo (= primer día de hemorragia). Sólo en el caso de amenorrea puede comenzarse el tratamiento inmediatamente. En este caso se considerará el primer día de tratamiento como primer día del ciclo y se observarán las recomendaciones siguientes como en el caso normal.

En los días 1º a 10º del ciclo (durante 10 días) se tomarán 2 comprimidos de Androcur (100 mg/día) una vez al día, tragándolos con algo de líquido después de una comida. Adicionalmente, las mujeres fértiles recibirán un anticonceptivo oral combinado (preferiblemente ciproterona-etinilestradiol) desde el día 1º al 21º del ciclo, a fin de asegurar la necesaria protección anticonceptiva y estabilizar el ciclo.

Las mujeres que reciban el tratamiento anticonceptivo oral combinado lo harán siempre a la misma hora.

Después de los 21 días de toma diaria del anticonceptivo oral combinado, se observa un intervalo de 7 días exento de medicación anticonceptiva, durante el cual se presentará una hemorragia por privación. Exactamente cuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento, esto es, en el mismo día de la semana, se comenzará el nuevo ciclo del tratamiento (Androcur los 10 primeros días del ciclo, y el anticonceptivo oral combinado los 21 primeros días del ciclo), independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.

Después de obtener la mejoría clínica, puede reducirse la dosis diaria de Androcur a 1 o ½ comprimido (50 ó 25 mg/ día) durante los 10 días del tratamiento continuado con el anticonceptivo oral combinado (es decir, los 10 primeros días del ciclo). Es posible que sea suficiente el tratamiento con el anticonceptivo oral combinado (ciproterona-etinilestradiol) sólo.

Ausencia de hemorragia por privación

Si no se presentara hemorragia durante el intervalo exento de medicación, debe interrumpirse el tratamiento hasta asegurarse de que no existe embarazo.

Olvido de algún comprimido

Las mujeres que reciban el tratamiento anticonceptivo oral combinado lo harán siempre a la misma hora. Si transcurren más de 12 horas desde la hora habitual de toma del anticonceptivo oral combinado (preferiblemente ciproterona-etinilestradiol), se puede reducir la protección anticonceptiva en ese ciclo.

Debe consultarse la ficha técnica del anticonceptivo oral combinado (preferiblemente ciproterona-etinilestradiol), especialmente las partes sobre eficacia anticonceptiva y recomendaciones en caso de olvido de comprimidos. Si después de ese ciclo no se produce un sangrado, debe descartarse el embarazo antes de reanudar la toma de comprimidos.

La omisión de la toma de comprimidos de Androcur puede disminuir la eficacia terapéutica y puede causar una hemorragia intermenstrual. No obstante, deberá continuarse la administración de Androcur y del anticonceptivo oral combinado (preferiblemente ciproterona-etinilestradiol) de acuerdo con las instrucciones, descartando el comprimido o los comprimidos olvidados de Androcur (no se deben tomar dos comprimidos de Androcur para compensar la dosis olvidada).

Sin embargo, durante dicho ciclo habrá de emplearse adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal (excluir los métodos del ritmo y la temperatura basal).

- Mujeres postmenopáusicas o histerectomizadas

En mujeres postmenopáusicas o histerectomizadas puede administrarse Androcur solo, sin tratamiento anticonceptivo asociado. De acuerdo a la gravedad de la presentación clínica, la dosis media sería 1 o ½ comprimido de Androcur una vez al día (50 ó 25 mg/día) durante 21 días, seguido por un intervalo de 7 días exento de medicación.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Androcur no está indicado para niños y adolescentes varones y menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad.

Androcur sólo está indicado para mujeres tras la finalización de la pubertad. No existen datos que sugieran que un ajuste de dosis sea necesario.

Androcur no debe administrarse antes de que concluya la pubertad, ya que no puede descartarse una influencia desfavorable sobre el crecimiento longitudinal y el eje, todavía no estabilizado, de la función endocrina.

Pacientes de edad avanzada

No existen datos que sugieran la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Androcur está contraindicado en pacientes con hepatopatías (es decir hasta que los valores de la función hepática no han vuelto a la normalidad).

Pacientes con insuficiencia renal

No existen datos que sugieran la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

Contraindicaciones en el hombre

Indicación en reducción del impulso sexual aumentado (hipersexualidad)

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hepatopatías
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos
- Enfermedades consuntivas
- Depresión crónica grave
- Presencia o antecedentes de procesos tromboembólicos
- Diabetes grave con alteraciones vasculares
- Anemia de células falciformes
- Pacientes con meningioma o una historia de meningioma.

Indicación en tratamiento de carcinoma avanzado de próstata hormonodependiente

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hepatopatías
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (en el carcinoma de próstata solo están contraindicados los no imputables a metástasis)
- Enfermedades consuntivas (con excepción del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente)
- Depresión crónica grave
- Presencia de procesos tromboembólicos
- Pacientes con meningioma o una historia de meningioma.

Contraindicaciones en la mujer

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo
- Lactancia
- Hepatopatías
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor
- Antecedentes de ictericia o prurito persistente en algún embarazo
- Antecedentes de herpes gravídico
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos
- Enfermedades consuntivas
- Depresión crónica grave
- Presencia o antecedentes de procesos tromboembólicos
- Diabetes grave con alteraciones vasculares
- Anemia de células falciformes
- Pacientes con meningioma o una historia de meningioma.

Con respecto al tratamiento anticonceptivo oral combinado, en mujeres con síntomas graves de androgenización, debe prestarse atención también a las contraindicaciones indicadas en la información técnica de éste.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hígado:

En algunos pacientes tratados con acetato de ciproterona se ha observado hepatotoxicidad directa, incluyendo ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática. A dosis de 100 mg y superiores también se han notificado casos con resultado fatal. La mayoría de los casos fatales comunicados fueron hombres con cáncer de próstata en estado avanzado. La toxicidad está relacionada con la dosis y se desarrolla, generalmente, varios meses después de instaurar el tratamiento. Deberán realizarse pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento, a intervalos regulares durante el tratamiento y siempre e que se observe cualquier síntoma o signo que sugiera hepatotoxicidad. Si ésta se confirmara, debe interrumpirse el tratamiento con Androcur.

En ocasiones (uso en la mujer, frecuencia desconocida) y en muy raras ocasiones (uso en hombres) se han comunicado tumores hepáticos benignos y malignos los cuales pueden provocar hemorragias intraabdominales con riesgo vital tras el uso de Androcur. Si se observara intenso dolor epigástrico, hígado aumentado o signos de hemorragia intraabdominal, debe incluirse el tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Diabetes:

Se precisa una estricta vigilancia médica si el paciente sufre diabetes, ya que la necesidad de tomar antidiabéticos orales o insulina puede cambiar durante el tratamiento con Androcur (ver sección 4.3).

Disnea:

Durante tratamientos con dosis altas de Androcur, puede aparecer sensación de disnea. En tales casos, el diagnóstico diferencial debe incluir el efecto estimulante sobre la respiración descrito para la progesterona y los gestágenos sintéticos que se acompaña de hipocapnia y alcalosis respiratoria compensada, y que se considera que no requiere tratamiento.

Acontecimientos tromboembólicos:

En pacientes en tratamiento con Androcur se ha comunicado la aparición de acontecimientos tromboembólicos, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Los pacientes con

antecedentes de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio), o con antecedentes de accidente cerebrovascular o con una neoplasia maligna avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos.

Función corticosuprarrenal:

Durante el tratamiento la función corticosuprarrenal debe controlarse con regularidad ya que los datos no clínicos sugieren una posible supresión debido al efecto de tipo corticoideo de Androcur a dosis elevadas (ver sección 5.3).

Meningiomas:

Se ha comunicado casos de meningioma (único y múltiple) relacionados con el uso prolongado (años) de acetato de ciproterona a dosis de 25 mg/día y superiores. Si se diagnostica un meningioma a un paciente tratado con Androcur, el tratamiento con Androcur debe interrumpirse (ver sección 4.3).

Otros:

Se deberá valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento en caso de: ictericia o elevación de transaminasas, trastornos oculares (pérdida de visión, diplopia, lesiones vasculares de la retina) y cefaleas graves.

Información sobre excipientes:

Este medicamento contiene 105.5 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

En la mujer

Antes de comenzar el tratamiento en la mujer debe realizarse un minucioso examen ginecológico (incluyendo mamas y estudio citológico mediante un frotis del cérvix). En mujeres en edad fértil hay que excluir la presencia de embarazo.

Tratamiento combinado:

Si durante el tratamiento combinado con anticonceptivos aparecen pequeñas hemorragias o manchados (spotting) durante las 3 semanas en las que se toma el anticonceptivo, no debe interrumpirse el tratamiento. Sin embargo, si aparece hemorragia persistente o recurrente a intervalos regulares, debe realizarse un reconocimiento ginecológico para excluir enfermedad orgánica.

Respecto al necesario empleo adicional de un anticonceptivo oral combinado, hay que observar todos los datos contenidos en la información técnica del producto.

En el hombre

En la indicación en reducción del impulso sexual desviado, el efecto reductor del impulso sexual de Androcur puede disminuir bajo la acción desinhibitoria del alcohol.

Anemia:

Se han notificado casos de anemia durante el tratamiento con Androcur. Por consiguiente, es necesario controlar el recuento de glóbulos rojos durante el tratamiento.

Acontecimientos tromboembólicos:

En pacientes con carcinoma de próstata inoperable, con antecedentes de procesos tromboembólicos o que sufran de anemia de células falciformes o de diabetes grave con alteraciones vasculares, debe considerarse cuidadosamente en cada caso la relación riesgo/ beneficio antes de prescribir Androcur.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se han realizado estudios de interacción clínica, dado que este fármaco es metabolizado por el CYP3A4, es de esperar que ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y otros inhibidores potentes del CYP3A4 inhiban el metabolismo de acetato de ciproterona. Por otra parte, los inductores del CYP3A4 como rifampicina, fenitoína y los productos que contengan hierba de San Juan pueden disminuir las concentraciones de acetato de ciproterona.

De acuerdo con los estudios de inhibición *in vitro*, es posible una inhibición de las enzimas del citocromo P450 CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6, a dosis terapéuticas altas, de 100 mg de acetato de ciproterona tres veces al día.

El riesgo de miopatía o rhabdomiólisis asociado a las estatinas puede aumentar cuando dichos inhibidores de la HMGCoA (estatinas), metabolizados principalmente por el CYP 3A4, se administran simultáneamente con acetato de ciproterona a dosis terapéuticas altas, dado que comparten la misma vía metabólica.

4.6 Embarazo y lactancia

La administración de Androcur durante el embarazo y la lactancia está contraindicada.

Aproximadamente el 0,2% de la dosis es excretada en la leche materna, lo que corresponde a una dosis aproximadamente de 1 µg/kg.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a los pacientes cuya actividad exija gran concentración (p. ej, conductores de vehículos, operadores de maquinaria), que Androcur puede producir lasitud y disminución de la vitalidad y puede empeorar la capacidad de concentración.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves asociadas al uso de Androcur son toxicidad hepática, tumores hepáticos benignos y malignos que pueden provocar hemorragias intraabdominales y acontecimientos tromboembólicos.

Se han notificado casos de meningioma relacionados con el uso prolongado (años) de acetato de ciproterona a dosis de 25 mg/día y superiores (ver secciones 4.3 y 4.4)

Reacciones adversas en la mujer:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en mujeres que toman Androcur son hemorragias o manchados (spotting), aumento del peso y estado de ánimo depresivo.

Las reacciones adversas notificadas en la mujer, asociadas con el uso de Androcur, se indican en la tabla a continuación y se basan en datos posteriores a la comercialización y la experiencia acumulada con Androcur, para los cuales no se ha podido estimar ninguna frecuencia.

Se enumera el término MedDRA más adecuado para describir una determinada reacción. No se enumeran los sinónimos ni las afecciones relacionadas, no obstante también deberán tenerse en cuenta.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Tumores hepáticos benignos y malignos Meningioma [§]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del peso Disminución del peso
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo Intranquilidad (temporal) Aumento de la libido (deseo sexual) Disminución de la libido (deseo sexual)
Trastornos vasculares	Acontecimientos tromboembólicos* [†]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia intra-abdominal*
Trastornos hepatobiliares	Toxicidad hepática Ictericia Hepatitis Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inhibición de la ovulación Mastalgia (sensación dolorosa en las mamas) Hemorragias*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga
Trastornos hepatobiliares	Tumores hepáticos benignos y malignos, hemorragia intraabdominal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Cambios en el recuento de glóbulos rojos
[§] Ver sección 4.3 * Para información adicional ver sección 4.4 [†] No se ha establecido una relación causal con Androcur	

En mujeres, se inhibe la ovulación bajo el tratamiento combinado, de forma que se establece una situación de infertilidad.

En lo que respecta al empleo adicional necesario de un anticonceptivo oral combinado (preferiblemente ciproterona-etinilestradiol), debe prestarse atención a la información sobre las reacciones adversas que contenga la ficha técnica.

Reacciones adversas en el hombre:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en hombres que toman Androcur son disminución de la libido, disfunción eréctil e inhibición reversible de la espermatogénesis.

Las reacciones adversas notificadas en el hombre, asociadas con el uso de Androcur, se indican en la tabla a continuación. Las reacciones adversas únicamente identificadas durante la post-comercialización, para los cuales no se ha podido estimar ninguna frecuencia, se listan bajo la frecuencia no conocida.

Se enumera el término MedDRA más adecuado para describir una determinada reacción. No se enumeran los sinónimos ni las afecciones relacionadas, no obstante también deberán tenerse en cuenta.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)					Tumores hepáticos benignos y malignos*	Meningioma [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						Anemia*
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento o disminución del peso				
Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, disfunción eréctil	Estado de ánimo depresivo, intranquilidad (temporal)				
Trastornos vasculares						Acontecimientos tromboembólicos* [†]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*				
Trastornos gastrointestinales						Hemorragias intra-abdominales*
Trastornos hepatobiliares		Toxicidad hepática incluyendo, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Osteoporosis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inhibición reversible de la espermatogénesis	Ginecomastia				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, sofocos, sudoración				
[§] Ver sección 4.3 * Para información adicional ver sección 4.4 [†] No se ha establecido una relación causal con Androcur						

Durante el tratamiento con Androcur, hay una disminución del impulso y de la potencia sexual, así como una inhibición de la función gonadal. Estos cambios son reversibles después de suspender el tratamiento.

En el transcurso de varias semanas, Androcur inhibe la espermatogénesis, como consecuencia de los efectos antiandrógeno y antigonadotrópico. La espermatogénesis se recupera gradualmente unos meses después de suspender el tratamiento.

En los hombres, Androcur puede producir ginecomastia (a veces con aumento de la sensibilidad al roce de las mamilas), que, por lo general, desaparece al suspender la medicación.

Como ocurre con otros tratamientos antiandrogénicos, la privación prolongada de andrógenos con Androcur en hombres puede producir osteoporosis.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiandrógenos, solos, Código ATC: G03HA01

Acetato de ciproterona tiene un efecto antiandrogénico (inhibe competitivamente el efecto de los andrógenos, que también son producidos en escasa cantidad en el organismo femenino), y ejerce además una acción progestágena y antigonadotropa.

En el hombre, bajo el tratamiento con acetato de ciproterona se han descrito los siguientes efectos: reducción del impulso sexual y la potencia, inhibición de la función de las gónadas, disminución de la actividad de las glándulas sebáceas, influencia sobre el crecimiento del pelo, inhibición competitiva del efecto de los andrógenos en los órganos diana andrógeno-dependientes, protegiendo la próstata de la acción de los andrógenos que se originan en las gónadas y/o la corteza suprarrenal. Estos cambios son reversibles al suspender el tratamiento.

Acetato de ciproterona tiene un efecto inhibidor central. Su acción antigonadotrópica, da lugar a una disminución de la síntesis de testosterona por el testículo, y por lo tanto a una reducción de los niveles séricos de testosterona. El efecto antigonadotrópico de acetato de ciproterona también se produce cuando se administra en combinación con agonistas de GnRH. El incremento inicial de testosterona provocado

por la administración de este grupo de medicamentos, se reduce por la administración de acetato de ciproterona.

En la mujer disminuye el hirsutismo, reduciéndose también la alopecia androgenética y la hiperfunción de las glándulas sebáceas. Durante el tratamiento se inhibe la ovulación.

Con las dosis más altas de acetato de ciproterona se ha observado una tendencia al aumento moderado de los niveles de prolactina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración oral, acetato de ciproterona se absorbe completamente en un amplio rango de dosis siendo su biodisponibilidad absoluta prácticamente completa (88% de la dosis).

Distribución:

Tras la ingesta de 50 mg de acetato de ciproterona alcanza niveles séricos máximos de unos 140 ng/ml aproximadamente a las 3 horas. Posteriormente, los niveles séricos del fármaco disminuyen durante un periodo de tiempo, por lo general, de 24 a 120 horas, con una semivida de eliminación de $43,9 \pm 12,8$ horas. Se determinó que el aclaramiento total de acetato de ciproterona del suero es de $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg.

Acetato de ciproterona se fija prácticamente en su totalidad a la albúmina plasmática. La proporción de fármaco no unido a proteínas es de aproximadamente el 3,5-4% del total. Dado que la unión a proteínas es inespecífica, las variaciones en el nivel de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) no afectan a la farmacocinética de acetato de ciproterona.

En función de la semivida larga de la fase de eliminación terminal del plasma (suero) y la ingesta diaria, cabe esperar una acumulación de acetato de ciproterona de aproximadamente el triple en el suero durante la administración diaria repetida.

Metabolismo / Biotransformación:

Acetato de ciproterona se metaboliza por diversas vías, incluyendo hidroxilaciones y conjugaciones. El principal metabolito en el plasma humano es el 15 β -hidroxi derivado. En su metabolismo en fase I, acetato de ciproterona se cataboliza principalmente mediante la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Eliminación:

Parte de la dosis administrada se excreta en bilis sin metabolizar. La mayor parte de la dosis administrada se excreta en forma de metabolitos con una relación orina/bilis de 3:7. Se determinó que la excreción renal y biliar se correspondía con una semivida de 1,9 días. La tasa de eliminación de los metabolitos del plasma es similar (semivida de 1,7 días).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo específico para los seres humanos, según los estudios convencionales de toxicidad repetida.

Embriotoxicidad/teratogenicidad

Las investigaciones realizadas sobre los posibles efectos embriotóxicos no mostraron datos indicativos de un efecto teratogénico tras el tratamiento durante la organogénesis, antes del desarrollo de los órganos genitales externos. La administración de acetato de ciproterona durante la fase de

diferenciación hormonosensible de los órganos genitales produjo signos de feminización en fetos masculinos tras administración de dosis elevadas. La observación de neonatos masculinos que habían sido expuestos *in útero* a acetato de ciproterona no reveló ningún signo de feminización. No obstante, la administración de Androcur durante el embarazo está contraindicada.

Toxicidad reproductiva

La inhibición temporal de la fertilidad en ratas macho, provocada por el tratamiento diario por vía oral, no indicó de modo alguno que el tratamiento con Androcur cause un daño de los espermatozoides que pudiera producir malformaciones o una alteración de la fertilidad de las crías.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Los ensayos internacionalmente reconocidos y aceptados de genotoxicidad de primera línea realizados con acetato de ciproterona no arrojaron indicio alguno de actividad genotóxica. Sin embargo, estudios experimentales posteriores demostraron que acetato de ciproterona podía producir aductos con ADN (e incrementar la actividad restauradora del ADN) en células hepáticas de ratas y monos y también en hepatocitos humanos aislados recientemente, aunque los niveles de aductos de ADN en células hepáticas de perros fueron extremadamente bajos.

Esta formación de aductos de ADN se produjo con exposiciones sistémicas que pueden esperarse con los regímenes de dosis recomendados para acetato de ciproterona. Las consecuencias *in vivo* del tratamiento con acetato de ciproterona fueron un aumento de la incidencia de lesiones hepáticas, posiblemente preneoplásicas, con alteración de enzimas hepáticas en ratas hembra, así como un aumento en la frecuencia de mutación en ratas transgénicas portadoras de un gen bacteriano como diana de las mutaciones.

Hasta la fecha, la experiencia clínica y los ensayos epidemiológicos bien realizados no apoyarían un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en seres humanos. Tampoco las investigaciones sobre tumorigenicidad de acetato de ciproterona en roedores revelaron ningún indicio de un potencial tumorigénico específico.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

En conjunto, los datos toxicológicos disponibles no presentan ninguna objeción al empleo de Androcur en humanos, siempre que se utilice de acuerdo con las instrucciones, para las indicaciones prescritas y a las dosis recomendadas.

En investigaciones experimentales se observaron efectos de tipo corticoideo sobre las glándulas suprarrenales en ratas y perros a dosis altas, lo cual podría indicar efectos similares en seres humanos en el rango superior de dosis (300 mg/día).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona 25.000
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Cada envase contiene 45 comprimidos acondicionados en blíster termosoldable formado por lámina de PVC y hoja de aluminio. Los 45 comprimidos se acondicionan en 3 blister con 15 comprimidos cada uno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Química Farmacéutica Bayer, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

52.691

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10/01/01

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2011