

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANDROCUR 50 mg compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: ciproterone acetato 50 mg.

Eccipiente con effetto noto: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse da bianche a leggermente giallastre, con linea di incisione su un lato e con le lettere "BV" impresse in un esagono regolare sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini.

Trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile.

Per la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini, ciproterone acetato 50 mg può essere usato quando altri interventi sono considerati inadeguati.

NB: l'uso di ANDROCUR non è indicato nelle donne.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Le compresse vanno assunte con un po' di liquido dopo i pasti.

La dose massima giornaliera è di 300 mg.

##### Modo di somministrazione

Uso orale

##### Riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini

Generalmente il trattamento inizia con 1 compressa di Androcur 50 mg due volte al giorno. Può rendersi necessario aumentare la dose a 2 compresse due volte al giorno, oppure fino a 2 compresse tre volte al giorno per un breve periodo di tempo. La durata del trattamento con ciproterone acetato deve essere stabilita su base individuale. Una volta raggiunto un risultato soddisfacente, l'effetto terapeutico deve essere mantenuto con la minor dose possibile.

Quando si modifica la dose o in caso di sospensione della terapia con ciproterone acetato, questo deve essere fatto gradualmente. Spesso ½ compressa due volte al giorno è sufficiente. A tal fine si consiglia di ridurre la dose giornaliera di 1 o meglio ½ compressa ad intervalli di parecchie settimane.

Per stabilizzare l'effetto terapeutico è necessario assumere Androcur per un periodo di tempo prolungato, se possibile adottando contemporaneamente opportune misure psicoterapeutiche.

#### Trattamento antiandrogeno del carcinoma prostatico inoperabile

2 compresse di Androcur 50 mg due o tre volte al giorno (= 200 - 300 mg), secondo le indicazioni del medico.

Le compresse vanno assunte con un po' di liquido dopo i pasti

Si raccomanda di non interrompere il trattamento, né di ridurre la posologia a seguito di miglioramento o remissione.

- Riduzione dell'incremento iniziale di ormoni sessuali maschili nel trattamento in associazione con GnRH agonisti

Per eliminare l'esacerbazione della patologia nel periodo iniziale del trattamento con GnRH agonisti, iniziare con 2 compresse di solo Androcur 50 mg due volte al giorno (= 200 mg) per 5 - 7 giorni, seguite da 2 compresse di Androcur 50 mg due volte al giorno (= 200 mg) per 3 - 4 settimane assieme ad un GnRH agonista nella posologia raccomandata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (consultare l'RCP del GnRH agonista).

- Per il trattamento delle vampate di calore nei pazienti in trattamento in associazione con GnRH analoghi oppure dopo orchietomia:

1 - 3 compresse di Androcur 50 mg al giorno (= 50 - 150 mg) con titolazione crescente fino a 2 compresse tre volte al giorno (= 300 mg) ove necessario.

#### Ulteriori informazioni per categorie particolari di pazienti

##### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Androcur non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti maschi al di sotto di 18 anni a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Androcur non deve essere somministrato prima del termine del periodo puberale, per la possibile influenza negativa sulla crescita staturale e sulla funzione endocrina ancora immatura.

##### *Pazienti anziani*

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

##### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

L'uso di Androcur è controindicato nei pazienti affetti da epatopatie (fino a normalizzazione degli indici di funzionalità epatica).

##### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Malattie epatiche
- Sindrome di Dubin - Johnson, sindrome di Rotor
- Tumori epatici in atto o pregressi
- Malattie debilitanti (ad esclusione del carcinoma prostatico inoperabile)

- Grave depressione cronica
- Processi tromboembolici in atto o pregressi
- Gravi forme di diabete con vasculopatia
- Anemia drepanocitica

Androcur non deve essere usato nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Fegato**

Manifestazioni di tossicità epatica diretta come ittero, epatite ed insufficienza epatica sono state osservate in pazienti trattati con Androcur. A dosaggi pari o superiori a 100 mg sono stati segnalati anche casi con esito fatale. La maggior parte dei casi fatali riguardava pazienti maschi affetti da carcinoma prostatico avanzato.

La epatotossicità è dose – correlata e, in genere, si manifesta diversi mesi dopo l’inizio del trattamento. Si raccomanda, quindi, di eseguire test di funzionalità epatica prima dell’inizio del trattamento, ad intervalli regolari durante il trattamento ed ogniqualvolta si manifesti una sintomatologia correlabile ad epatotossicità. Se questa viene confermata, la somministrazione di Androcur deve essere sospesa, a meno che l’epatotossicità non possa essere ricondotta ad una causa diversa quale, ad esempio, la presenza di metastasi; in tal caso si consiglia di proseguire il trattamento con Androcur soltanto se il beneficio percepito supera il rischio connesso.

A seguito dell’impiego di Androcur, sono stati osservati molto raramente tumori epatici benigni e maligni che possono provocare emorragia intraddominale pericolosa per la vita del paziente.

Se si verificano gravi disturbi dell’addome superiore, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale, si deve considerare la possibilità di tumore epatico nella diagnosi differenziale.

##### **Meningioma**

E’ stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l’uso di ciproterone acetato, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg.

Il rischio di meningioma aumenta con l’aumento delle dosi cumulative di ciproterone acetato (vedere paragrafo 5.1). Dosi cumulative elevate possono essere raggiunte con l’uso prolungato (diversi anni) o con un uso più breve a dosi giornaliere elevate.

I pazienti devono essere monitorati per il meningioma secondo la pratica clinica.

Se viene diagnosticato un meningioma a un paziente trattato con Androcur, il trattamento con Androcur e altri medicinali contenenti ciproterone acetato deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo ‘ Controindicazioni’).

Alcuni dati indicano che il rischio di meningioma può diminuire dopo l’interruzione del trattamento con ciproterone.

##### **Eventi tromboembolici**

E’ stata riportata la comparsa di eventi tromboembolici in pazienti trattati con Androcur, pur non essendo stata accertata una relazione causale con il farmaco.

I pazienti con eventi trombotici/tromboembolici pregressi a livello arterioso o venoso (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto del miocardio), oppure anamnesi di ictus o tumori in stadio avanzato, sono soggetti a un maggiore rischio di ulteriori eventi tromboembolici.

##### **Anemia**

Durante il trattamento con Androcur sono stati riportati casi di anemia. Pertanto, si raccomanda di effettuare controlli periodici dell’emocromo durante il trattamento.

##### **Diabete mellito**

Nei soggetti diabetici è necessaria una stretta sorveglianza da parte del medico poiché il fabbisogno di insulina o di farmaci antidiabetici orali può modificarsi durante il trattamento con Androcur (vedere anche paragrafo 4.3).

#### **Mancanza di respiro**

In pazienti trattati con dosaggi elevati di Androcur può manifestarsi una sensazione di mancanza di respiro. La diagnosi differenziale, in tali casi, deve includere il noto effetto stimolatorio del progesterone e dei progestinici sintetici sul respiro, che è accompagnato da ipocapnia e alcalosi respiratoria compensata e non è considerato tale da richiedere trattamento.

#### **Funzionalità corticosurrenale**

Durante il trattamento, la funzionalità corticosurrenale deve essere controllata regolarmente, dal momento che i dati preclinici ne indicano una possibile soppressione, dovuta all'effetto simil corticoide di Androcur somministrato ad alti dosaggi (vedere paragrafo 5.3).

#### **Altre condizioni**

Nell'indicazione "riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale", l'efficacia terapeutica di Androcur può diminuire sotto l'effetto dell'alcol.

E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (multipli) in associazione con l'uso prolungato (anni) di dosi di ciproterone acetato pari o superiori a 25 mg/die. Se viene diagnosticato un meningioma a un paziente trattato con Androcur, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

#### **Androcur compresse contiene lattosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sebbene non siano stati effettuati studi clinici di interazione, essendo questo farmaco metabolizzato dal CYP3A4, si ritiene che il ketoconazolo, l'itraconazolo, il clotrimazolo, il ritonavir e altri potenti inibitori del CYP3A4 possano inibire il metabolismo del ciproterone acetato. D'altra parte, gli induttori del CYP3A4, quali ad es. la rifampicina, la fenitoina e i prodotti contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni), possono ridurre i livelli di ciproterone acetato.

Sulla base di studi di inibizione in vitro, a dosi terapeutiche elevate di ciproterone acetato, pari a 300 mg al giorno, è possibile un'inibizione degli enzimi CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 e 2D6 del citocromo P450.

Il rischio di rabdomiolisi o miopatie associate alle statine può aumentare in caso di somministrazione di inibitori di HMGCoA (statine), che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A4, in concomitanza con dosaggi terapeutici elevati di ciproterone acetato, poiché essi condividono la stessa via metabolica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Se assunto per parecchie settimane, Androcur inibisce la spermatogenesi per effetto dell'azione antiandrogena e antigonadotropa. Il recupero della spermatogenesi avviene gradualmente entro alcuni mesi dall'interruzione della terapia.

Il trattamento con Androcur 50 mg non è indicato nelle donne.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti la cui attività richieda un elevato grado di attenzione (per es. autisti, utilizzatori di macchinari) debbono essere a conoscenza che Androcur può provocare astenia e riduzione della vitalità e compromettere la capacità di concentrazione.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I più frequenti effetti indesiderati associati all'utilizzo di Androcur sono la diminuzione della libido, la disfunzione erettile e l'inibizione reversibile della spermatogenesi.

I più gravi effetti indesiderati associati all'utilizzo di Androcur sono la tossicità epatica, i tumori epatici benigni e maligni che possono provocare emorragia intraddominale e gli eventi tromboembolici.

La frequenza degli effetti indesiderati è riportata nella tabella sottostante.

Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Gli effetti indesiderati identificati solo nella fase post-marketing, e per i quali non può essere calcolata la frequenza, sono riportati sotto la frequenza "non nota".

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Meningioma <sup>§)</sup> *)	Tumori epatici benigni e maligni *)	
Patologie del sistema emolinfopoietico						Anemia*)
Disturbi del sistema immunitario				Reazione di ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento o riduzione di peso				
Disturbi psichiatrici	Riduzione della libido, disfunzione erettile	Stato depressivo, agitazione (temporanea)				
Patologie vascolari						Eventi tromboembolici *) **)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sensazione di mancanza di respiro*)				
Patologie gastrointestinali						Emorragia intraddominale *)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100 - &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000 - &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000 - &lt; 1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie epatobiliari		Tossicità epatica, inclusi ittero, epatite, insufficienza epatica <sup>*)</sup>				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash			
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo						Osteoporosi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Inibizione reversibile della spermatogenesi	Ginecomastia				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Vampate di calore Sudorazione				

§) Vedere paragrafo 4.3

\*) Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4

\*\*\*) Non è stata stabilita una relazione causale con Androcur.

Nel corso del trattamento con Androcur, il desiderio e la potenza sessuale vengono ridotti e la funzionalità delle gonadi viene inibita. Tali variazioni sono reversibili dopo l'interruzione della terapia.

Se assunto per parecchie settimane, Androcur inibisce la spermatogenesi per effetto dell'azione antiandrogena e antigonadotropica. Il recupero della spermatogenesi avviene gradualmente entro alcuni mesi dall'interruzione della terapia.

Androcur può causare ginecomastia (a volte associata a sensibilità dei capezzoli al tatto), che normalmente regredisce in seguito alla sospensione del trattamento.

Come per altri trattamenti antiandrogeni, la privazione a lungo termine di androgeni indotta da Androcur può causare osteoporosi.

E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato (vedere paragrafo 4.4).

L'elenco contiene il termine MedDRA più adeguato a descrivere una determinata reazione avversa. I sintomi o le condizioni correlate non sono elencati, ma vanno ugualmente considerati.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9. Sovradosaggio

Studi di tossicità acuta a seguito di somministrazione singola hanno dimostrato che il ciproterone acetato, il principio attivo di Androcur, può essere classificato come praticamente non tossico. Non sussiste pertanto alcun rischio di intossicazione acuta in caso di assunzione accidentale di una dose anche diverse volte superiore a quella terapeutica.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: antiandrogeni non associati – Codice ATC: G03HA01, ciproterone acetato. Androcur è un preparato ormonale ad azione antiandrogena.

Nel corso del trattamento con Androcur, libido e potenza sessuale vengono ridotte e la funzione gonadica risulta inibita. Tali effetti sono reversibili alla sospensione del trattamento.

Il ciproterone acetato, con meccanismo competitivo, impedisce agli androgeni di legarsi ai recettori cellulari a livello degli organi bersaglio, per esempio contrastando lo stimolo all'accrescimento del tessuto prostatico dovuto all'azione degli androgeni prodotti dalle gonadi e/o dal corticosurrene.

Il ciproterone acetato esercita un effetto inibitorio anche a livello centrale ipotalamo-ipofisario. L'effetto antigonadotropo conduce ad una riduzione della sintesi di testosterone nei testicoli e, quindi, della sua concentrazione plasmatica.

L'effetto antigonadotropo del ciproterone acetato si manifesta anche quando viene somministrato in associazione con GnRH agonisti. L'iniziale incremento del testosterone provocato da questi farmaci viene ridotto dal ciproterone acetato.

Con le dosi più elevate di ciproterone acetato è stata osservata occasionalmente una tendenza ad un lieve aumento della prolattinemia.

#### Meningioma

Sulla base dei risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte, è stata osservata un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma. Questo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che utilizzavano compresse con 50 – 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa  $\geq 3$  g) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa  $< 3$  g). È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta.

Dose cumulativa di ciproterone acetato	Grado di incidenza (in pazienti-anno)	HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Esposizione bassa (<3 g)	4,5/100.000	Rif.
Esposizione fino a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
Più di 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> rettificato in base all'età come variabile tempo-dipendente e estrogeni all'inclusione

Una dose cumulativa, per esempio, di 12 g può corrispondere a un anno di trattamento con 50 mg/giorno per 20 giorni ogni mese.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il ciproterone acetato è completamente assorbito indipendentemente dalla dose.

La biodisponibilità assoluta del ciproterone acetato è pressoché completa (88% della dose).

### Distribuzione

Dopo circa 3 ore dall'assunzione orale di 50 mg di ciproterone acetato sono state raggiunte concentrazioni sieriche massime di 140 ng/ml. In seguito, la concentrazione sierica di ciproterone acetato decresce in un intervallo di 24 – 120 ore con un'emivita terminale di  $43,9 \pm 12,8$  ore.

La clearance sierica totale del ciproterone acetato è risultata di  $3,5 \pm 1,5$  ml/min/kg.

Il ciproterone acetato nel plasma si lega quasi esclusivamente all'albumina. La quota non legata rappresenta circa il 3,5 - 4% del totale. Poiché il legame alle proteine non è specifico, modificazioni del livello della SHBG (sex hormone binding globulin) non influenzano la farmacocinetica del ciproterone acetato.

Considerando la lunga emivita della fase terminale di eliminazione dal plasma (siero) e l'assunzione giornaliera, ci si può attendere un accumulo di ciproterone acetato nel siero di un fattore 3 durante somministrazione ripetuta.

### Biotrasformazione

Il ciproterone acetato è metabolizzato attraverso diversi meccanismi, comprese idrossilazioni e coniugazioni.

Il principale metabolita nel plasma umano è il 15  $\beta$ -idrossiderivato.

Il metabolismo di fase 1 del ciproterone acetato è catalizzato principalmente dall'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

### Eliminazione

Una piccola parte della dose somministrata è escreta immodificata con la bile.

La maggior parte è escreta sotto forma di metaboliti nelle urine e nelle feci in rapporto 3:7.

L'escrezione renale e biliare procede con un'emivita di 1,9 giorni. I metaboliti vengono eliminati dal plasma con emivita simile (emivita di 1,7 giorni).

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

### *Tossicità sistemica*

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

### *Tossicità riproduttiva*

L'inibizione temporanea della fertilità nei ratti maschi dovuta al trattamento orale giornaliero non ha in nessun modo evidenziato che il trattamento con Androcur produca danni agli spermatozoi, con possibile induzione di malformazioni o compromissione della fertilità della prole.

### *Genotossicità e cancerogenicità*

Gli studi di genotossicità di riconosciuta validità condotti sul ciproterone acetato hanno dato risultati negativi. Ulteriori test su epatociti di ratto e scimmia, ed anche su epatociti umani isolati a fresco, hanno comunque mostrato che il ciproterone acetato è in grado di formare addotti con il DNA e di incrementare l'attività di riparazione del DNA, mentre il livello di addotti di DNA in cellule epatiche del cane è risultato estremamente basso.



Tale formazione di addotti di DNA si verifica in seguito ad un'esposizione che può essere raggiunta anche alle posologie usualmente raccomandate. Le conseguenze in vivo del trattamento con ciproterone acetato sono state un'aumentata incidenza di lesioni epatiche focali, eventualmente pre-neoplastiche, in cui gli enzimi cellulari risultavano alterati, nei ratti femmina, e un incremento della frequenza di mutazione in ratti transgenici recanti un gene batterico come target per le mutazioni.

L'esperienza clinica e i risultati degli studi epidemiologici ad oggi non supportano un'aumentata incidenza di tumori epatici nell'uomo. Studi sulla cancerogenicità del ciproterone acetato nei roditori non hanno evidenziato alcuna potenzialità cancerogena specifica.

In ogni caso deve essere sempre tenuto presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Nel loro insieme i dati disponibili non sollevano obiezioni all'uso del ciproterone acetato nell'uomo, purché ci si attenga ai dosaggi raccomandati ed alle indicazioni previste.

Studi sperimentali condotti nel cane e nel ratto hanno documentato effetti simil-corticoidi a livello delle ghiandole surrenali ai dosaggi più elevati; ciò potrebbe essere indicativo di effetti analoghi nell'uomo, sempre alle posologie più elevate (300 mg/die).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Amido di mais  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Povidone 25  
Silice colloidale

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/Alluminio  
25 e 30 compresse da 50 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A., Viale Certosa 130 - Milano

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ANDROCUR 50 mg	25 compresse	AIC 023090020
ANDROCUR 50 mg	30 compresse	AIC 023090057

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01/08/1975

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ANDROCUR 100 mg compresse

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: ciproterone acetato 100 mg.

Eccipiente con effetto noto: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Compresses da bianche a leggermente giallastre, con linea di incisione e le lettere "LA" impresse sulle 2 metà su di un lato ed un esagono regolare sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Trattamento antiandrogeno del carcinoma prostatico inoperabile.

NB: l'uso di ANDROCUR non è indicato nelle donne

##### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

1 compressa di Androcur 100 mg due o tre volte al giorno (= 200 - 300 mg), secondo le indicazioni del medico.

Le compresse vanno assunte con un po' di liquido dopo i pasti.

Si raccomanda di non interrompere il trattamento, né di ridurre la posologia a seguito di miglioramento o remissione.

### *Riduzione dell'incremento iniziale di ormoni sessuali maschili nel trattamento in associazione con GnRH agonisti*

Per eliminare l'esacerbazione della patologia nel periodo iniziale del trattamento con GnRH agonisti, iniziare con 1 compressa di solo Androcur 100 mg due volte al giorno (= 200 mg) per 5 - 7 giorni, seguita da 1 compressa di Androcur 100 mg due volte al giorno (= 200 mg) per 3 - 4 settimane assieme ad un GnRH agonista nella posologia raccomandata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (consultare l'RCP del GnRH agonista).

### *Per il trattamento delle vampate di calore nei pazienti in trattamento in associazione con GnRH analoghi oppure dopo orchietomia*

Da ½ compressa a 1 compressa e ½ di Androcur 100 mg al giorno (= 50 - 150 mg) con titolazione crescente fino a 1 compressa tre volte al giorno (= 300 mg), ove necessario.

### Modo di somministrazione

Uso orale

### Ulteriori informazioni per categorie particolari di pazienti

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Androcur non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti maschi al di sotto di 18 anni a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### *Pazienti anziani*

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

L'uso di Androcur è controindicato nei pazienti affetti da epatopatie (fino a normalizzazione degli indici di funzionalità epatica).

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Malattie epatiche
- Sindrome di Dubin - Johnson, sindrome di Rotor
- Tumori epatici in atto o pregressi (ad eccezione di quelli da metastasi di carcinoma prostatico)
- Malattie debilitanti (ad esclusione del carcinoma prostatico inoperabile)
- Grave depressione cronica
- Processi tromboembolici in atto o pregressi
- Gravi forme di diabete con vasculopatia

- Anemia drepanocitica

Androcur non deve essere usato nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Fegato**

Manifestazioni di tossicità epatica diretta come ittero, epatite ed insufficienza epatica sono state osservate in pazienti trattati con Androcur. A dosaggi pari o superiori a 100 mg sono stati segnalati anche casi con esito fatale. La maggior parte dei casi fatali riguardava pazienti maschi affetti da carcinoma prostatico avanzato.

La epatotossicità è dose – correlata e, in genere, si manifesta diversi mesi dopo l’inizio del trattamento. Si raccomanda, quindi, di eseguire test di funzionalità epatica prima dell’inizio del trattamento, ad intervalli regolari durante il trattamento ed ogniqualvolta si manifesti una sintomatologia correlabile ad epatotossicità. Se questa viene confermata, la somministrazione di Androcur deve essere sospesa, a meno che l’epatotossicità non possa essere ricondotta ad una causa diversa quale, ad esempio, la presenza di metastasi; in tal caso si consiglia di proseguire il trattamento con Androcur soltanto se il beneficio percepito supera il rischio connesso.

A seguito dell’impiego di Androcur, sono stati osservati molto raramente tumori epatici benigni e maligni che possono provocare emorragia intraddominale pericolosa per la vita del paziente.

Se si verificano gravi disturbi dell’addome superiore, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale, si deve considerare la possibilità di tumore epatico nella diagnosi differenziale.

##### **Meningioma**

E’ stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l’uso di ciproterone acetato, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg.

Il rischio di meningioma aumenta con l’aumento delle dosi cumulative di ciproterone acetato (vedere paragrafo 5.1). Dosi cumulative elevate possono essere raggiunte con l’uso prolungato (diversi anni) o con un uso più breve a dosi giornaliere elevate.

I pazienti devono essere monitorati per il meningioma secondo la pratica clinica.

Se viene diagnosticato un meningioma a un paziente trattato con Androcur, il trattamento con Androcur e altri medicinali contenenti ciproterone acetato deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo ‘ Controindicazioni’).

Alcuni dati indicano che il rischio di meningioma può diminuire dopo l’interruzione del trattamento con ciproterone.

##### **Eventi tromboembolici**

E’ stata riportata la comparsa di eventi tromboembolici in pazienti trattati con Androcur, pur non essendo stata accertata una relazione causale con il farmaco.

I pazienti con eventi trombotici/tromboembolici pregressi a livello arterioso o venoso (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto del miocardio), oppure anamnesi di ictus o tumori in stadio avanzato, sono soggetti a un maggiore rischio di ulteriori eventi tromboembolici.

##### **Anemia**

Durante il trattamento con Androcur sono stati riportati casi di anemia. Pertanto, si raccomanda di effettuare controlli periodici dell’emocromo durante il trattamento.

##### **Diabete mellito**

Nei soggetti diabetici è necessaria una stretta sorveglianza da parte del medico poiché il fabbisogno di insulina o di farmaci antidiabetici orali può modificarsi durante il trattamento con Androcur (vedere anche paragrafo 4.3).

#### **Mancanza di respiro**

In pazienti trattati con dosaggi elevati di Androcur può manifestarsi una sensazione di mancanza di respiro. La diagnosi differenziale, in tali casi, deve includere il noto effetto stimolatorio del progesterone e dei progestinici sintetici sul respiro, che è accompagnato da ipocapnia e alcalosi respiratoria compensata e non è considerato tale da richiedere trattamento.

#### **Funzionalità corticosurrenale**

Durante il trattamento, la funzionalità corticosurrenale deve essere controllata regolarmente, dal momento che i dati preclinici ne indicano una possibile soppressione, dovuta all'effetto simil corticoide di Androcur somministrato ad alti dosaggi (vedere paragrafo 5.3).

E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (multipli) in associazione con l'uso prolungato (anni) di dosi di ciproterone acetato pari o superiori a 25 mg/die. Se viene diagnosticato un meningioma a un paziente trattato con Androcur, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

#### **Androcur compresse contiene lattosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sebbene non siano stati effettuati studi clinici di interazione, essendo questo farmaco metabolizzato dal CYP3A4, si ritiene che il ketoconazolo, l'itraconazolo, il clotrimazolo, il ritonavir e altri potenti inibitori del CYP3A4 possano inibire il metabolismo del ciproterone acetato. D'altra parte, gli induttori del CYP3A4, quali ad es. la rifampicina, la fenitoina e i prodotti contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni), possono ridurre i livelli di ciproterone acetato.

Sulla base di studi di inibizione in vitro, a dosi terapeutiche elevate di ciproterone acetato, pari a 300 mg al giorno, è possibile un'inibizione degli enzimi CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 e 2D6 del citocromo P450.

Il rischio di rhabdomiolisi o miopatie associate alle statine può aumentare in caso di somministrazione di inibitori di HMGCoA (statine), che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A4, in concomitanza con dosaggi terapeutici elevati di ciproterone acetato, poiché essi condividono la stessa via metabolica.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Se assunto per parecchie settimane, Androcur inibisce la spermatogenesi per effetto dell'azione antiandrogena e antigonadotropa. Il recupero della spermatogenesi avviene gradualmente entro alcuni mesi dall'interruzione della terapia.

Il trattamento con Androcur 100 mg non è indicato nelle donne.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti la cui attività richieda un elevato grado di attenzione (per es. autisti, utilizzatori di macchinari) debbono essere a conoscenza che Androcur può provocare astenia e riduzione della vitalità e compromettere la capacità di concentrazione.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

I più frequenti effetti indesiderati associati all'utilizzo di Androcur sono la diminuzione della libido, la disfunzione erettile e l'inibizione reversibile della spermatogenesi.

I più gravi effetti indesiderati associati all'utilizzo di Androcur sono la tossicità epatica, i tumori epatici benigni e maligni che possono provocare emorragia intraddominale e gli eventi tromboembolici.

La frequenza degli effetti indesiderati è riportata nella tabella sottostante.

Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Gli effetti indesiderati identificati solo nella fase post-marketing, e per i quali non può essere calcolata la frequenza, sono riportati sotto la frequenza "non nota".

<b>Classificazioni e per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100 - &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000 - &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000 - &lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Meningioma <sup>§*)</sup>	Tumori epatici benigni e maligni <sup>*)</sup>	
Patologie del sistema emolinfopoietico						Anemia <sup>*)</sup>
Disturbi del sistema immunitario				Reazione di ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento o riduzione di peso				
Disturbi psichiatrici	Riduzione della libido, disfunzione erettile	Stato depressivo, agitazione (temporanea)				
Patologie vascolari						Eventi tromboembolici <sup>*) **)</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sensazione di mancanza di respiro <sup>*)</sup>				
Patologie gastrointestinali						Emorragia intraddominale <sup>*)</sup>

<b>Classificazioni e per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100 - &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000 - &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000 - &lt; 1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie epatobiliari		Tossicità epatica, inclusi ittero, epatite, insufficienza epatica*)				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash			
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo						Osteoporosi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Inibizione reversibile della spermatogenesi	Ginecomastia				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Vampate di calore Sudorazione				

§) Vedere paragrafo 4.3

\*) Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4

\*\*\*) Non è stata stabilita una relazione causale con Androcur.

Nel corso del trattamento con Androcur, il desiderio e la potenza sessuale vengono ridotti e la funzionalità delle gonadi viene inibita.

Tali variazioni sono reversibili dopo l'interruzione della terapia.

Se assunto per parecchie settimane, Androcur inibisce la spermatogenesi per effetto dell'azione antiandrogena e antigonadotropa. Il recupero della spermatogenesi avviene gradualmente entro alcuni mesi dall'interruzione della terapia.

Androcur può causare ginecomastia (a volte associata a sensibilità dei capezzoli al tatto), che normalmente regredisce in seguito alla sospensione del trattamento.

Come per altri trattamenti antiandrogeni, la privazione a lungo termine di androgeni indotta da Androcur può causare osteoporosi.

E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato (vedere paragrafo 4.4).

L'elenco contiene il termine MedDRA più adeguato a descrivere una determinata reazione avversa. I sintomi o le condizioni correlate non sono elencati, ma vanno ugualmente considerati.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9. Sovradosaggio**

Studi di tossicità acuta a seguito di somministrazione singola hanno dimostrato che il ciproterone acetato, il principio attivo di Androcur, può essere classificato come praticamente non tossico. Non sussiste pertanto alcun rischio di intossicazione acuta in caso di assunzione accidentale di una dose anche diverse volte superiore a quella terapeutica.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmacoterapeutica: antiandrogeni non associati – Codice ATC: G03HA01, ciproterone acetato. Androcur è un preparato ormonale ad azione antiandrogena.

Nel corso del trattamento con Androcur, libido e potenza sessuale vengono ridotte e la funzione gonadica risulta inibita. Tali effetti sono reversibili alla sospensione del trattamento.

Il ciproterone acetato, con meccanismo competitivo, impedisce agli androgeni di legarsi ai recettori cellulari a livello degli organi bersaglio, per esempio contrastando lo stimolo all'accrescimento del tessuto prostatico dovuto all'azione degli androgeni prodotti dalle gonadi e/o dal corticosurrene.

Il ciproterone acetato esercita un effetto inibitorio anche a livello centrale ipotalamo-ipofisario. L'effetto antigonadotropo conduce ad una riduzione della sintesi di testosterone nei testicoli e, quindi, della sua concentrazione plasmatica.

L'effetto antigonadotropo del ciproterone acetato si manifesta anche quando viene somministrato in associazione con GnRH agonisti. L'iniziale incremento del testosterone provocato da questi farmaci viene ridotto dal ciproterone acetato.

Con le dosi più elevate di ciproterone acetato è stata osservata occasionalmente una tendenza ad un lieve aumento della prolattinemia.

#### **Meningioma**

Sulla base dei risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte, è stata osservata un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma. Questo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che utilizzavano compresse con 50 – 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa  $\geq 3$  g) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa  $< 3$  g). È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta.

<b>Dose cumulativa di</b>	<b>Grado di incidenza (in</b>	<b>HR<sub>adi</sub> (95% CI)<sup>a</sup></b>
---------------------------	-------------------------------	--



<b>ciproterone acetato</b>	<b>pazienti-anno)</b>	
Esposizione bassa (<3 g)	4,5/100.000	Rif.
Esposizione fino a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
Più di 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> rettificato in base all'età come variabile tempo-dipendente e estrogeni all'inclusione

Una dose cumulativa, per esempio, di 12 g può corrispondere a un anno di trattamento con 50 mg/giorno per 20 giorni ogni mese.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il ciproterone acetato è completamente assorbito indipendentemente dalla dose.

La biodisponibilità assoluta del ciproterone acetato è pressoché completa (88% della dose).

### Distribuzione

Dopo  $2,8 \pm 1,1$  ore dall'assunzione orale di 100 mg di ciproterone acetato, sono state raggiunte concentrazioni sieriche massime di  $239,2 \pm 114,2$  ng/ml. In seguito, la concentrazione sierica di ciproterone acetato decresce in un intervallo di 24 – 120 ore con un'emivita terminale di  $42,8 \pm 9,7$  ore.

La clearance sierica totale del ciproterone acetato è risultata di  $3,8 \pm 2,2$  ml/min/kg.

Il ciproterone acetato nel plasma si lega quasi esclusivamente all'albumina. La quota non legata rappresenta circa il 3,5 - 4% del totale. Poiché il legame alle proteine non è specifico, modificazioni del livello della SHBG (sex hormone binding globulin) non influenzano la farmacocinetica del ciproterone acetato.

Considerando la lunga emivita della fase terminale di eliminazione dal plasma (siero) e l'assunzione giornaliera, ci si può attendere un accumulo di ciproterone acetato nel siero di un fattore 3 durante somministrazione ripetuta.

### Biotrasformazione

Il ciproterone acetato è metabolizzato attraverso diversi meccanismi, comprese idrossilazioni e coniugazioni.

Il principale metabolita nel plasma umano è il 15  $\beta$ -idrossiderivato.

Il metabolismo di fase 1 del ciproterone acetato è catalizzato principalmente dall'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

### Eliminazione

Una piccola parte della dose somministrata è escreta imm modificata con la bile.

La maggior parte è escreta sotto forma di metaboliti nelle urine e nelle feci in rapporto 3:7.

L'escrezione renale e biliare procede con un'emivita di 1,9 giorni. I metaboliti vengono eliminati dal plasma con emivita simile (emivita di 1,7 giorni).

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

### *Tossicità sistemica*

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

### *Tossicità riproduttiva*

L'inibizione temporanea della fertilità nei ratti maschi dovuta al trattamento orale giornaliero non ha in nessun modo evidenziato che il trattamento con Androcur produca danni agli spermatozoi, con possibile induzione di malformazioni o compromissione della fertilità nella prole.

### *Genotossicità e cancerogenicità*

Gli studi di genotossicità di riconosciuta validità condotti sul ciproterone acetato hanno dato risultati negativi. Ulteriori test su epatociti di ratto e scimmia, ed anche su epatociti umani isolati a fresco, hanno comunque mostrato che il ciproterone acetato è in grado di formare addotti con il DNA e di incrementare l'attività di riparazione del DNA, mentre il livello di addotti di DNA in cellule epatiche del cane è risultato estremamente basso.

Tale formazione di addotti di DNA si verifica in seguito ad un'esposizione che può essere raggiunta anche alle posologie usualmente raccomandate. Le conseguenze in vivo del trattamento con ciproterone acetato sono state un'aumentata incidenza di lesioni epatiche focali, eventualmente pre-neoplastiche, in cui gli enzimi cellulari risultavano alterati, nei ratti femmina, e un incremento della frequenza di mutazione in ratti transgenici recanti un gene batterico come target per le mutazioni.

L'esperienza clinica e i risultati degli studi epidemiologici ad oggi non supportano un'aumentata incidenza di tumori epatici nell'uomo. Studi sulla cancerogenicità del ciproterone acetato nei roditori non hanno evidenziato alcuna potenzialità cancerogena specifica.

In ogni caso deve essere sempre tenuto presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Nel loro insieme i dati disponibili non sollevano obiezioni all'uso del ciproterone acetato nell'uomo, purché ci si attenga ai dosaggi raccomandati ed alle indicazioni previste.

Studi sperimentali condotti nel cane e nel ratto hanno documentato effetti simil-corticoidi a livello delle ghiandole surrenali ai dosaggi più elevati; ciò potrebbe essere indicativo di effetti analoghi nell'uomo, sempre alle posologie più elevate (300 mg/die).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Amido di mais  
Magnesio stearato  
Lattosio monoidrato  
Povidone 25

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/Alluminio  
30 compresse da 100 mg

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A., Viale Certosa 130 – Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ANDROCUR 100 mg                      30 compresse                      AIC 023090044

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/11/1994

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ANDROCUR 300 mg/3 ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni fiala da 3 ml contiene:

Principio attivo: ciproterone acetato 300 mg in soluzione oleosa.

Eccipienti con effetti noti: olio di ricino per preparazioni iniettabili, benzile benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato.

Per esclusivo uso intramuscolare.

Soluzione limpida, priva di particelle.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1. Indicazioni terapeutiche**

Trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile.

NB: l'uso di ANDROCUR non è indicato nelle donne.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

1 fiala alla settimana sotto forma di iniezione intramuscolare profonda.

Si raccomanda di non interrompere il trattamento, né di ridurre la posologia a seguito di miglioramento o remissione.

### Modo di somministrazione

Le iniezioni devono essere somministrate molto lentamente (vedere anche sezione 4.4). Androcur è destinato esclusivamente all'iniezione intramuscolare. Si dovrà prestare particolare attenzione al fine di evitare l'iniezione intravasale.

### Ulteriori informazioni per categorie particolari di pazienti

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Androcur non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti maschi al di sotto dei 18 anni a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Androcur non deve essere somministrato prima del termine del periodo puberale, per la possibile influenza negativa sulla crescita staturale e sulla funzione endocrina ancora immatura.

#### *Pazienti anziani*

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio in pazienti anziani.

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

L'uso di Androcur è controindicato nei pazienti affetti da epatopatie (fino a normalizzazione degli indici di funzionalità epatica).

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

## 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Malattie epatiche
- Sindrome di Dubin - Johnson, sindrome di Rotor
- Tumori epatici in atto o pregressi (ad eccezione di quelli da metastasi di carcinoma prostatico)
- Malattie debilitanti (ad esclusione del carcinoma prostatico inoperabile)
- Grave depressione cronica
- Processi tromboembolici in atto o pregressi
- Gravi forme di diabete con vasculopatia
- Anemia drepanocitica

Androcur non deve essere usato nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Fegato**

Manifestazioni di tossicità epatica diretta come ittero, epatite ed insufficienza epatica sono state osservate in pazienti trattati con Androcur. A dosaggi pari o superiori a 100 mg sono stati segnalati anche casi con esito fatale. La maggior parte dei casi fatali riguardava pazienti maschi affetti da carcinoma prostatico avanzato.

La epatotossicità è dose correlata e, in genere, si manifesta diversi mesi dopo l'inizio del trattamento. Si raccomanda, quindi, di eseguire test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, a intervalli regolari durante il trattamento, e ogniqualvolta si manifesti una sintomatologia correlabile ad epatotossicità. Se questa viene confermata, la somministrazione di Androcur deve essere sospesa, a meno che l'epatotossicità non possa essere ricondotta ad una causa diversa quale, ad esempio, la presenza di metastasi; in tal caso si consiglia di proseguire il trattamento con Androcur soltanto se il beneficio percepito supera il rischio connesso.

A seguito dell'impiego di Androcur, sono stati osservati molto raramente tumori epatici benigni e maligni che possono provocare emorragia intraddominale pericolosa per la vita del paziente.

Se si verificano gravi disturbi dell'addome superiore, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale si deve considerare la possibilità di tumore epatico nella diagnosi differenziale.

##### **Meningioma**

E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg.

Il rischio di meningioma aumenta con l'aumento delle dosi cumulative di ciproterone acetato (vedere paragrafo 5.1). Dosi cumulative elevate possono essere raggiunte con l'uso prolungato (diversi anni) o con un uso più breve a dosi giornaliere elevate.

I pazienti devono essere monitorati per il meningioma secondo la pratica clinica.

Se viene diagnosticato un meningioma a un paziente trattato con Androcur, il trattamento con Androcur e altri medicinali contenenti ciproterone acetato deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 'Controindicazioni').

Alcuni dati indicano che il rischio di meningioma può diminuire dopo l'interruzione del trattamento con ciproterone.

##### **Eventi tromboembolici**

E' stata riportata la comparsa di eventi tromboembolici in pazienti trattati con Androcur, pur non essendo stata accertata una relazione causale con il farmaco. I pazienti con eventi trombotici/tromboembolici pregressi a livello arterioso o venoso (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto del miocardio), oppure anamnesi di ictus o tumori in stadio avanzato, sono soggetti a un maggiore rischio di ulteriori eventi tromboembolici.

##### **Anemia**

Durante il trattamento con Androcur sono stati riportati casi di anemia. Pertanto, si raccomanda di effettuare regolarmente, durante il trattamento, controlli dell'emocromo.

##### **Diabete mellito**

Nei soggetti diabetici è necessaria una stretta sorveglianza da parte del medico poiché il fabbisogno di insulina o di farmaci antidiabetici orali può modificarsi durante il trattamento con Androcur (vedere anche paragrafo 4.3).

### **Mancanza di respiro**

In pazienti trattati con dosaggi elevati di Androcur può manifestarsi una sensazione di mancanza di respiro. La diagnosi differenziale, in tali casi, deve includere il noto effetto stimolatorio del progesterone e dei progestinici sintetici sul respiro, che è accompagnato da ipocapnia e alcalosi respiratoria compensata e non è considerato tale da richiedere trattamento.

### **Funzionalità corticosurrenale**

Durante il trattamento, la funzionalità corticosurrenale deve essere controllata regolarmente, dal momento che i dati preclinici ne indicano una possibile soppressione, dovuta all'effetto simil corticoide di Androcur somministrato ad alti dosaggi (vedere paragrafo 5.3).

### **Altre condizioni**

Come tutte le soluzioni oleose, Androcur deve essere iniettato esclusivamente per via intramuscolare e molto lentamente. La microembolia polmonare di soluzioni oleose può, in alcuni casi, dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea e dolore toracico. Possono comparire altri segni e sintomi, comprese reazioni vasovagali come malessere, iperidrosi, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni possono manifestarsi durante l'iniezione o subito dopo e sono reversibili. Il trattamento consiste solitamente in misure di supporto, come ad es. la somministrazione di ossigeno.

### **Androcur soluzione iniettabile contiene benzile benzoato**

Questo medicinale contiene 1855,8 mg di benzile benzoato per fiala, equivalente a 618,6 mg/1 ml.

### **Androcur soluzione iniettabile contiene olio di ricino**

Questo medicinale contiene olio di ricino che può causare gravi reazioni allergiche.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sebbene non siano stati effettuati studi clinici di interazione, essendo questo farmaco metabolizzato dal CYP3A4, si ritiene che il ketoconazolo, l'itraconazolo, il clotrimazolo, il ritonavir e altri potenti inibitori del CYP3A4 possano inibire il metabolismo del ciproterone acetato. D'altra parte, gli induttori del CYP3A4, quali ad es. la rifampicina, la fenitoina e i prodotti contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni), possono ridurre i livelli di ciproterone acetato.

Sulla base di studi di inibizione in vitro, a dosi terapeutiche elevate di ciproterone acetato, pari a 300 mg al giorno, è possibile un'inibizione degli enzimi CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 e 2D6 del citocromo P450.

Il rischio di rabdomiolisi o miopatie associate alle statine può aumentare in caso di somministrazione di inibitori di HMGC<sub>o</sub>A (statine), che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A4, in concomitanza con dosaggi terapeutici elevati di ciproterone acetato, poiché essi condividono la stessa via metabolica.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Se assunto per parecchie settimane, Androcur inibisce la spermatogenesi per effetto dell'azione antiandrogena e antigonadotropa. Il recupero della spermatogenesi avviene gradualmente entro alcuni mesi dall'interruzione della terapia.

Il trattamento con Androcur 300 mg soluzione iniettabile non è indicato nelle donne.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti la cui attività richiede un elevato grado di attenzione (per es. autisti, utilizzatori di macchinari) debbono essere a conoscenza che Androcur può provocare astenia e riduzione della vitalità e compromettere la capacità di concentrazione.

#### 4.8. Effetti indesiderati

I più frequenti effetti indesiderati associati all'utilizzo di Androcur sono la diminuzione della libido, la disfunzione erettile e l'inibizione reversibile della spermatogenesi.

I più gravi effetti indesiderati associati all'utilizzo di Androcur sono la tossicità epatica, i tumori epatici benigni e maligni che possono provocare emorragia intraddominale e gli eventi tromboembolici.

La frequenza degli effetti indesiderati è riportata nella tabella sottostante.

Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Gli effetti indesiderati identificati solo nella fase post-marketing, e per i quali non può essere calcolata la frequenza, sono riportati sotto la frequenza "non nota".

<b>Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100 - &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000 - &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000 - &lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Meningioma <sup>§*)</sup>	Tumori epatici benigni e maligni <sup>*)</sup>	
Patologie del sistema emolinfopoietico						Anemia <sup>*)</sup>
Disturbi del sistema immunitario				Reazione di ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento o riduzione di peso				
Disturbi psichiatrici	Riduzione della libido, disfunzione erettile	Stato depressivo, agitazione (temporanea)				
Patologie vascolari						Microembolia polmonare oleosa <sup>*)</sup> Reazioni vasovagali <sup>*)</sup> Eventi Tromboembolici <sup>*) **)</sup>

<b>Classificazioni e per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100 - &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000 - &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000 - &lt; 1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sensazione di mancanza di respiro *)				
Patologie gastrointestinali						Emorragia intraddominale *)
Patologie epatobiliari		Tossicità epatica, inclusi ittero, epatite, insufficienza epatica *)				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Osteoporosi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Inibizione reversibile della spermatogenesi	Ginecomastia				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Vampate di calore Sudorazione				

§) Vedere paragrafo 4,3

\*) Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4

\*\*\*) Non è stata stabilita una relazione causale con Androcur.

Nel corso del trattamento con Androcur, il desiderio e la potenza sessuale vengono ridotti e la funzionalità delle gonadi viene inibita.

Tali variazioni sono reversibili dopo l'interruzione della terapia.



Se assunto per parecchie settimane, Androcur inibisce la spermatogenesi per effetto dell'azione antiandrogena e antigonadotropa. Il recupero della spermatogenesi avviene gradualmente entro alcuni mesi dall'interruzione della terapia.

Androcur può causare ginecomastia (a volte associata a sensibilità dei capezzoli al tatto), che normalmente regredisce in seguito alla sospensione del trattamento.

Come per altri trattamenti antiandrogeni, la privazione a lungo termine di androgeni indotta da Androcur può causare osteoporosi.

E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato (vedere paragrafo 4.4).

L'elenco contiene il termine MedDRA più adeguato a descrivere una determinata reazione avversa. I sintomi o le condizioni correlate non sono elencati, ma vanno ugualmente considerati.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Studi di tossicità acuta a seguito di somministrazione singola hanno dimostrato che il ciproterone acetato, il principio attivo di Androcur, può essere classificato come praticamente non tossico. Non sussiste pertanto alcun rischio di intossicazione acuta in caso di somministrazione accidentale di una dose anche diverse volte superiore a quella terapeutica.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni non associati – Codice ATC: G03HA01, ciproterone acetato.

Androcur è un preparato ormonale ad azione antiandrogena.

Nel corso del trattamento con Androcur, libido e potenza sessuale vengono ridotte e la funzione gonadica risulta inibita. Tali effetti sono reversibili alla sospensione del trattamento.

Il ciproterone acetato, con meccanismo competitivo, impedisce agli androgeni di legarsi ai recettori cellulari a livello degli organi bersaglio, per esempio contrastando lo stimolo all'accrescimento del tessuto prostatico dovuto all'azione degli androgeni prodotti dalle gonadi e/o dal corticosurrene.

Il ciproterone acetato esercita un effetto inibitorio anche a livello centrale ipotalamo-ipofisario. L'effetto antigonadotropo conduce ad una riduzione della sintesi di testosterone nei testicoli e, quindi, della sua concentrazione plasmatica.

Con le dosi più elevate di ciproterone acetato è stata osservata occasionalmente una tendenza ad un lieve aumento della prolattinemia.

#### **Meningioma**

Sulla base dei risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte, è stata osservata un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma. Questo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che

utilizzavano compresse con 50 – 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa  $\geq 3$  g) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa  $< 3$  g). È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta.

Dose cumulativa di ciproterone acetato	Grado di incidenza (in pazienti-anno)	HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Esposizione bassa (<3 g)	4,5/100.000	Rif.
Esposizione fino a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
Più di 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> rettificato in base all'età come variabile tempo-dipendente e estrogeni all'inclusione

Una dose cumulativa, per esempio, di 12 g può corrispondere a un anno di trattamento con 50 mg/giorno per 20 giorni ogni mese.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito alla iniezione intramuscolare il ciproterone acetato, in soluzione oleosa, viene rilasciato lentamente e completamente.

### Distribuzione

Nel siero la concentrazione massima ( $180 \pm 54$  ng/ml) viene raggiunta dopo circa 2-3 giorni. In seguito, la concentrazione sierica decresce con una emivita terminale di  $4 \pm 1,1$  giorni.

La clearance sierica totale del ciproterone acetato è risultata di  $2,8 \pm 1,4$  ml/min/kg.

Il ciproterone acetato nel plasma si lega quasi esclusivamente all'albumina.

La quota non legata rappresenta circa il 3,5-4% del totale.

Poiché il legame alle proteine non è specifico, modificazioni del livello della SHBG (Sex hormone binding globulin) non influenzano la farmacocinetica del ciproterone acetato.

Considerando la lunga emivita della fase terminale di eliminazione dal plasma (siero) e l'intervallo di 7 giorni tra le somministrazioni, ci si può attendere un accumulo di ciproterone acetato nel siero durante somministrazione ripetuta.

Si può prevedere il raggiungimento di un equilibrio tra liberazione del farmaco dal deposito ed eliminazione dopo circa 5 settimane di trattamento.

Si può ritenere che la biodisponibilità di ciproterone acetato dopo iniezione intramuscolare sia totale.

### Biotrasformazione

Il ciproterone acetato è metabolizzato attraverso diversi meccanismi, comprese idrossilazioni e coniugazioni. Il principale metabolita nel plasma umano è il 15  $\beta$ -idrossiderivato.

Il metabolismo di fase 1 del ciproterone acetato è catalizzato principalmente dall'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

### Eliminazione

Una piccola parte della dose somministrata è escreta imm modificata con la bile.

La maggior parte è escreta sotto forma di metaboliti nelle urine e nelle feci.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

### ***Tossicità sistemica***

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

### ***Tossicità riproduttiva***

L'inibizione temporanea della fertilità nei ratti maschi dovuta al trattamento orale giornaliero non ha in nessun modo evidenziato che il trattamento con Androcur produca danni agli spermatozoi, con possibile induzione di malformazioni o di compromissione della fertilità della prole.

### ***Genotossicità e cancerogenicità***

Gli studi di genotossicità di riconosciuta validità condotti sul ciproterone acetato hanno dato risultati negativi. Ulteriori test su epatociti di ratto e scimmia, ed anche su epatociti umani isolati a fresco, hanno comunque mostrato che il ciproterone acetato è in grado di formare addotti con il DNA e di incrementare l'attività di riparazione del DNA, mentre il livello di addotti di DNA in cellule epatiche del cane è risultato estremamente basso.

Tale formazione di addotti di DNA si verifica in seguito ad un'esposizione che può essere raggiunta anche alle posologie usualmente raccomandate. Le conseguenze in vivo del trattamento con ciproterone acetato sono state un'augmentata incidenza di lesioni epatiche focali, eventualmente pre-neoplastiche, in cui gli enzimi cellulari risultavano alterati, nei ratti femmina, e un incremento della frequenza di mutazione in ratti transgenici recanti un gene batterico come target per le mutazioni.

L'esperienza clinica e i risultati degli studi epidemiologici ad oggi non supportano un'augmentata incidenza di tumori epatici nell'uomo. Studi sulla cancerogenicità del ciproterone acetato nei roditori non hanno evidenziato alcuna potenzialità cancerogena specifica.

In ogni caso deve essere sempre tenuto presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Nel loro insieme i dati tossicologici disponibili non sollevano obiezioni all'uso del ciproterone acetato nell'uomo, purché ci si attenga ai dosaggi raccomandati ed alle indicazioni previste.

Studi sperimentali condotti nel cane e nel ratto hanno documentato effetti simil-corticoidi a livello delle ghiandole surrenali ai dosaggi più elevati; ciò potrebbe essere indicativo di effetti analoghi nell'uomo, sempre alle posologie più elevate (300 mg/die).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Olio di ricino per preparazioni iniettabili, benzile benzoato.

### **6.2. Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Fiala in vetro scuro da 3 ml, classe idrolitica I Ph. Eur.  
1 fiala da 3 ml

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Dopo l'uso non disperdere il contenitore nell'ambiente.  
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A., Viale Certosa 130 – Milano

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ANDROCUR 300mg/3 ml

AIC 023090032

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21/05/1983

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco