

ACETATO DE CIPROTERONA

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Comprimido

50 mg

acetato de ciproterona**APRESENTAÇÃO**

Embalagem contendo 20 comprimidos de 50 mg de acetato de ciproterona.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

	50 mg
acetato de ciproterona	50 mg
Excipientes q.s.p.: lactose monoidratada, amido de milho, povidona, dióxido de silício e estearato de magnésio	1 comprimido

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

No homem, este medicamento é destinado ao tratamento de redução do impulso em desvios sexuais, ao tratamento antiandrogênico em carcinoma de próstata inoperável.

Na mulher, este medicamento é destinado ao tratamento de manifestações graves de androgenização, por exemplo, hirsutismo grave patológico, queda pronunciada de cabelo androgênio-dependente resultando até em calvície (alopecia androgênica grave), frequentemente ocorrendo concomitante a formas graves de acne e/ou seborreia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em pacientes do sexo **masculino**, foi conduzido um total de 24 estudos com acetato de ciproterona em pacientes que necessitam de tratamento paliativo para carcinoma de próstata avançado. Mundialmente, mais de 1000 pacientes participaram desses estudos, os quais incluíram muitos estudos multicêntricos grandes em adição ao importante estudo multicêntrico comparativo conduzido pelo Grupo de Câncer e Oncologia Europeu.

Pacientes e o estágio da doença

Mais de 90% dos pacientes tratados com acetato de ciproterona tinham carcinoma avançado de próstata estágio C, ou carcinoma de próstata D1 ou D2 com metástase.

A maioria dos pacientes (75%) não recebeu terapia prévia ao tratamento com acetato de ciproterona. Um grande grupo de pacientes recebeu vários tipos de terapia estrogênica, mas provou ser refratário ou não tolerante a droga. Poucos pacientes foram submetidos à orquiectomia ou receberam tratamento com radioterapia.

Dosagem e administração

A administração via oral de acetato de ciproterona foi utilizada em 910 pacientes (84%), enquanto 172 pacientes receberam, em solução oleosa contendo 100 mg de acetato de ciproterona/mL. A dose padrão de solução oleosa foi uma injeção intramuscular de 300 mg semanalmente. A dose oral diária variou consideravelmente de um estudo para o outro e de paciente para paciente. Entretanto, a maioria dos pacientes foi tratada com doses que variavam de 200 a 300 mg/dia. Em pacientes orquiectomizados, a dose diária em geral foi reduzida em torno de 50% para a faixa de 100 a 200 mg/dia, via oral ou a frequência de administração de solução oleosa injetável foi reduzida a uma injeção a cada duas semanas.

Apenas 32 pacientes (3%) receberam terapia concomitante com acetato de ciproterona. Nenhum outro paciente recebeu terapia concomitante, mas 521 pacientes (48%) foram submetidos à orquiectomia.

Resultados dos Estudos Clínicos

Efeitos na testosterona sérica e fosfatase ácida prostática (FAP) – Os efeitos do acetato de ciproterona na testosterona sérica foram monitorados em sete estudos. A testosterona sérica foi rapidamente reduzida após dose oral diária de 200 a 300 mg, com nível estéril atingido em 1 a 4 semanas. A redução é usualmente em torno de 70 a 90%; a melhor porcentagem de redução ocorreu quando o acetato de ciproterona foi combinado com

estrogênio.

Os resultados da avaliação de FAP consistentemente mostraram uma normalização dos valores em curto espaço de tempo nos pacientes responsivos. Similarmente, quando há sinais de metástase progressiva, os valores de FAP novamente se desviam dos níveis normais.

Efeitos no tumor primário - O efeito do acetato de ciproterona em tumor primário foi avaliado em um total de 678 pacientes. Destes, 489 não foram previamente tratados; o tumor primário foi reduzido em 318 desses pacientes (65%) e foi estabilizado em outros 69 (14%). Assim, a taxa de resposta positiva completa neste grupo foi 79%.

Um significativo, embora menor, percentual (59%) dos pacientes estrógeno refratários também exibiu resultados positivos.

Efeito na metástase - A metástase foi reduzida em 31% dos 216 pacientes avaliados que não foram previamente tratados, mas em apenas 13% dos pacientes estrógeno refratários avaliados. A progressão da metástase aparentou ser tempo-dependente. Apesar da redução a níveis séricos de testosterona, a metástase irá progredir por períodos de muitos meses a anos, mesmo em pacientes que foram inicialmente estabilizados. A principal causa de morte durante a terapia com acetato de ciproterona foi a progressão da metástase e não o tumor primário.

Efeito na dor - O alívio da dor foi notado em aproximadamente 50 a 80% dos pacientes que receberam tratamento com acetato de ciproterona. O efeito de acetato de ciproterona na dor geralmente é comparável com seu efeito na metástase. Desde que a metástase fosse reduzida ou mantida estável, a necessidade de analgésicos também foi reduzida. Novas necessidades de analgésico foram frequentemente indicativo de progressão da metástase.

Respostas subjetivas e objetivas - Uma melhora geral na avaliação subjetiva de qualidade de vida foi alcançada em 70% dos 367 pacientes avaliados.

As avaliações objetivas de remissão foram baseadas no critério ECOG. Os melhores resultados foram obtidos quando acetato de ciproterona foi usado em combinação com a orquiectomia. Um estudo revelou que mais de 1/3 dos pacientes tratados com acetato de ciproterona alcançou remissão completa ou parcial por 3 a 5 anos. Os estudos canadenses encontraram que a remissão completa ou parcial ainda foi evidente em 75% dos pacientes após um ano de tratamento.

A taxa de sobrevida com tratamento de cinco anos ficou entre 41 a 64%. A taxa para três anos de tratamento de pacientes em estágio D foi 27% e a taxa para tratamento de 1 a 2 anos variou de menor que 15% a maior que 80%. Estas taxas de sobrevida geralmente representaram uma melhora dos resultados além daqueles previamente obtidos com a terapia estrogênica.

Em pacientes do sexo **feminino**, condições androgênio-dependentes como crescimento de cabelo patológica no hirsutismo, alopecia androgênica e aumento da função da glândula sebácea na acne e seborreia, são influenciadas favoravelmente por deslocamento competitivo do androgênio nos órgãos-alvo. A redução da concentração de andrógeno que resultou da propriedade antigonadotrópica do acetato de ciproterona tem um efeito terapêutico adicional. Essas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O acetato de ciproterona é um produto hormonal com efeito antiandrogênico.

Pacientes do sexo feminino com condições patológicas androgênio-dependentes, tais como, crescimento de pelo em hirsutismo, alopecia androgenética e ocorrência de acne e seborreia devido ao aumento das funções das glândulas sebáceas, são favoravelmente influenciadas pelo deslocamento competitivo de androgênios nos órgãos-alvo. A redução da concentração androgênica que resulta da atividade antigonadotrópica do acetato de ciproterona constitui um efeito terapêutico adicional. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapia. Durante o tratamento combinado com acetato de ciproterona + etinilestradiol, a função ovariana é inibida.

Em pacientes do sexo masculino, a potência e o impulso sexuais são reduzidos com o tratamento com acetato de ciproterona e a função das gônadas é inibida. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapia.

O acetato de ciproterona inibe competitivamente os efeitos dos androgênios nos órgãos- alvo androgênio-dependentes, por exemplo, protege a próstata dos efeitos de androgênios provenientes das gônadas e/ou do córtex adrenal.

O acetato de ciproterona tem efeito inibitório central. O efeito antigonadotrópico conduz a redução da síntese de testosterona nos testículos e, conseqüentemente, a redução da concentração sérica de testosterona.

O efeito antigonadotrópico do acetato de ciproterona é também exercido quando o mesmo está associado com agonistas GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina). O aumento inicial de testosterona, provocado por este grupo de substâncias, é reduzido pelo acetato de ciproterona.

Foi observada uma tendência ocasional para aumento discreto nos níveis de prolactina, quando altas doses de acetato de ciproterona são administradas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção – Após administração oral, o acetato de ciproterona é completamente absorvido, considerando uma extensa faixa de doses.

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

Distribuição - A ingestão de 50 e 100 mg de acetato de ciproterona resulta, respectivamente, em níveis séricos máximos de cerca de 140 ng/mL em aproximadamente 3 horas (50 mg) e $239,2 \pm 114,2$ ng/mL em $2,8 \pm 1,1$ horas (100 mg). Posteriormente, os níveis séricos diminuem durante um período de 24 a 120 horas, com meia-vida final de $43,9 \pm 12,8$ horas (50 mg) e $42,8 \pm 9,7$ horas (100 mg). A depuração sérica total do acetato de ciproterona foi determinada como sendo de aproximadamente $3,5 \pm 1,5$ mL/min/kg (50 mg) e $3,8 \pm 2,2$ mL/min/Kg (100 mg).

O acetato de ciproterona liga-se quase que exclusivamente à albumina plasmática. Cerca de 3,5 a 4% dos níveis totais do fármaco apresentam-se na forma livre. Uma vez que a ligação a proteínas é inespecífica, as alterações nos níveis de SHBG (globulinas ligadora de hormônios sexuais) não afetam a farmacocinética do acetato de ciproterona.

Condições no estado de equilíbrio - Considerando a prolongada meia-vida da fase de disposição final do plasma (soro) e a ingestão diária do produto, pode-se esperar um acúmulo sérico de acetato de ciproterona por um fator de aproximadamente 3, durante a administração diária repetida.

Metabolismo / Biotransformação - O acetato de ciproterona é metabolizado em várias etapas que incluem hidroxilações e conjugações. O principal metabólito no plasma humano é o derivado 15 beta-hidroxilado. A fase 1 do metabolismo do acetato de ciproterona é catalisado, principalmente, pelo citocromo P450, a enzima CYP3A4.

Eliminação - Uma parte da dose é excretada inalterada pela bile. A maior parte é excretada na forma de metabólitos pelas vias urinárias e biliares, na proporção de 3:7. A meia-vida de excreção renal e biliar é de 1,9 dias. Os metabólitos do plasma são eliminados com uma taxa similar (meia-vida de 1,7 dias).

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicidade sistêmica - Dados pré-clínicos não revelam risco específico para humanos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Embriotoxicidade / Teratogenicidade - Investigações sobre embriotoxicidade não indicaram efeito teratogênico após tratamento durante a organogênese, antes do desenvolvimento dos órgãos sexuais externos.

A administração de altas doses de acetato de ciproterona durante a fase de diferenciação hormônio-sensível dos órgãos genitais levou a sinais de feminização em fetos masculinos. A observação de recém-nascidos do sexo masculino que foram expostos ao acetato de ciproterona no útero não apresentou qualquer sinal de feminização. Entretanto, o uso de acetato de ciproterona é contraindicado durante a gravidez.

Toxicidade reprodutiva - A inibição temporária da fertilidade em ratos ocasionada pela terapia oral diária com acetato de ciproterona não indicou

que o tratamento causa dano aos espermatozoides que poderia provocar malformação ou alteração da fertilidade da prole.

Genotoxicidade e carcinogenicidade - Testes de genotoxicidade, reconhecidos como de primeira linha, apresentaram resultados negativos quando conduzidos com acetato de ciproterona. Entretanto, testes adicionais mostraram que o acetato de ciproterona foi capaz de produzir aductos de DNA (e aumentar a atividade de reparação do DNA) em células hepáticas de ratos e macacos e também em hepatócitos humanos isolados. O nível de aducto de DNA em células hepáticas de cães foi extremamente baixo.

Esta formação de aducto de DNA ocorreu sob exposições sistêmicas e pode ser esperada nos tratamentos com a dose recomendada de acetato de ciproterona. As consequências *in vivo* do tratamento com acetato de ciproterona foram: aumento da incidência de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, onde enzimas celulares foram alteradas em ratas e um aumento na frequência de mutação em ratos transgênicos carregando um gene de bactéria como alvo para mutações.

A experiência clínica e estudos epidemiológicos bem conduzidos até o momento não embasam um aumento na incidência de tumores hepáticos no homem. Investigações de tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores também não revelaram qualquer indicação de um potencial tumorigênico específico.

Entretanto, deve-se levar em consideração que esteroides sexuais podem promover o crescimento de determinados tumores e tecidos hormônio-dependentes. No geral, os dados disponíveis não mostram qualquer objeção ao uso de acetato de ciproterona em humanos se usado de acordo com as orientações das indicações e nas doses recomendadas.

Investigações experimentais produziram efeitos semelhantes aos corticoides nas glândulas adrenais em ratos e cães após doses mais elevadas, o que pode indicar efeitos similares em humanos na maior dose utilizada (300 mg/dia).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações em mulheres

- Gravidez;
- Lactação;
- Hepatopatias;
- Síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor;
- Antecedente de icterícia ou prurido persistente durante gestação anterior;
- Antecedente de herpes gestacional;
- Tumores hepáticos atuais ou anteriores;
- Presença ou histórico de meningioma;
- Doenças debilitantes;
- Depressão crônica grave;
- Processos tromboembólicos atuais ou anteriores;
- Diabetes grave com alterações vasculares;
- Anemia falciforme;
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

No caso de uso adicional da terapia cíclica combinada em manifestações graves de androgenização, devem-se observar as contraindicações contidas na bula do produto escolhido que será usado em associação ao acetato de ciproterona.

Contraindicações em homens

Em redução do impulso em desvios sexuais

- Hepatopatia;
- Síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor;
- Tumores hepáticos atuais ou anteriores;
- Presença ou histórico de meningioma;
- Doenças debilitantes;

- Depressão crônica grave;
- Processos tromboembólicos atuais ou anteriores;
- Diabetes grave com alterações vasculares;
- Anemia falciforme;
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

No tratamento antiandrogênico em carcinoma de próstata inoperável

- Hepatopatia;
- Síndromes de dubin-johnson e de rotor;
- Tumores hepáticos atuais ou anteriores (apenas se estes não forem devidos a metástases de carcinoma de próstata);
- Presença ou histórico de meningioma;
- Doenças debilitantes (com exceção de carcinoma da próstata inoperável);
- Depressão crônica grave;
- Processos tromboembólicos atuais;
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento, pacientes do sexo feminino devem ser submetidas a exames clínicos gerais e ginecológicos completos (incluindo mamas e citologia cervical) e a ocorrência de gravidez deve ser excluída.

Fígado - Foram observados casos de hepatotoxicidade direta, incluindo icterícia, hepatite e falência hepática em pacientes tratados com acetato de ciproterona. Em doses de 100 mg ou mais também têm sido reportados casos fatais. A maioria dos casos fatais relatados ocorreu em portadores de carcinoma de próstata avançado. A toxicidade é dependente da dose e desenvolve-se, geralmente, vários meses após o início da terapia. Devem-se realizar testes de função hepática antes do início do tratamento, em intervalos regulares durante o tratamento e na ocorrência de qualquer sintoma ou sinal sugestivo de hepatotoxicidade. Se for confirmada a hepatotoxicidade, o tratamento com acetato de ciproterona deve ser suspenso, em pacientes do sexo feminino. Já em pacientes do sexo masculino, o tratamento deve ser suspenso, a menos que esta hepatotoxicidade possa ser explicada por outra causa como, por exemplo, doença metastática. Neste caso, o tratamento com acetato de ciproterona somente deve ser continuado se o benefício verificado for superior ao risco.

Após o uso de acetato de ciproterona, foram observados em mulheres casos de tumores hepáticos benignos e malignos, que podem provocar hemorragias intra-abdominais com risco para a vida do paciente, e casos muito raros foram observados em homens. Se ocorrerem transtornos epigástricos graves, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico diferenciais.

Meningioma – A ocorrência de meningiomas (simples ou múltiplos) tem sido relatada em associação ao uso prolongado (anos) de acetato de ciproterona na dose de 25 mg/dia ou mais. Se um paciente tratado com acetato de ciproterona for diagnosticado com meningioma, o tratamento com acetato de ciproterona deve ser interrompido. (vide “**CONTRAINDICAÇÕES**”)

Diabetes mellitus – Pacientes portadores de diabetes devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância, pois a necessidade de antidiabéticos orais ou insulina pode alterar-se durante o tratamento com acetato de ciproterona (vide “**CONTRAINDICAÇÕES**”)

Dispneia – Pode ocorrer sensação de dispneia no tratamento com altas doses de acetato de ciproterona. Nestes casos, o diagnóstico diferencial deve incluir o conhecido efeito da progesterona e progestógenos sintéticos de estimulação da respiração, o qual é acompanhado por hipocapnia e alcalose respiratória compensada e que, geralmente, não necessita de tratamento.

Função adrenocortical – Uma vez que os dados pré-clínicos sugerem possível supressão devido ao efeito tipo corticóide de acetato de ciproterona (vide “**Dados pré-clínicos de segurança**”), durante o tratamento a função adrenocortical deve ser verificada regularmente.

Eventos tromboembólicos – Foi relatada a ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes que utilizam acetato de ciproterona, embora sua

relação causal não tenha sido estabelecida. Pacientes que apresentaram anteriormente evento trombótico / tromboembólico arterial ou venoso (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto miocárdico) ou com antecedentes de acidente vascular cerebral ou malignidades avançadas apresentam risco aumentado de ocorrência de novos eventos tromboembólicos.

Em pacientes com carcinoma de próstata inoperável, que apresentem anemia falciforme ou *diabetes mellitus* grave com alterações vasculares, ou antecedentes de processos tromboembólicos, deve-se avaliar cuidadosamente a relação risco/benefício de forma individual antes de prescrever acetato de ciproterona.

Anemia – Em pacientes do sexo masculino, a anemia tem sido relatada durante o tratamento com acetato de ciproterona. Assim, a contagem da série vermelha do sangue deve ser verificada regularmente durante o tratamento.

Terapia cíclica combinada para pacientes do sexo feminino - Se, durante o tratamento combinado, ocorrerem gotejamentos (*spotting*) durante as três semanas em que os comprimidos estão sendo tomados, não se deve interromper o tratamento. Todavia, se ocorrerem sangramentos persistentes ou recorrentes em intervalos irregulares, deve-se realizar exame ginecológico para excluir possível doença orgânica.

No caso de necessidade de uso adicional da terapia cíclica combinada, deve-se também observar todas as informações relevantes ao produto escolhido.

Em relação a um uso adicional necessário de ciproterona + etinilestradiol, deve-se também observar as informações relevantes para este medicamento.

Outras condições - Em pacientes do sexo masculino, na indicação “redução do impulso em desvios sexuais”, o efeito redutor de impulso produzido por acetato de ciproterona pode ser diminuído sob a influência do álcool.

Gravidez e Lactação – O acetato de ciproterona é contraindicado durante a gravidez e lactação. Em um estudo realizado com seis mulheres que receberam uma dose única oral de 50 mg de acetato de ciproterona, 0,2% da dose foi excretada no leite materno.

Categoria X – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas – Pacientes que exercem atividades que requerem grande concentração (por exemplo, motoristas, operadores de máquinas) devem ser alertados que o acetato de ciproterona pode produzir cansaço, diminuição da vitalidade e da capacidade de concentração.

Este medicamento requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática (bilirrubinas e transaminases) por causar hepatotoxicidade (tóxico para o fígado) aos 8, 15, 30 e 90 dias de tratamento.

Este medicamento não é aprovado para uso como anticoncepcional.

Atenção: contém 110,0 mg de lactose/comprimido

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora estudos clínicos sobre interação não tenham sido realizados, uma vez que o acetato de ciproterona é metabolizado pelo CYP3A4, espera-se que o cetoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir e outros potentes inibidores de CYP3A4 inibam o metabolismo do acetato de ciproterona. Por outro lado, indutores de CYP3A4 como, por exemplo, rifampicina, fenitoína e produtos que contenham erva-de-São João podem reduzir os níveis de acetato de ciproterona.

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

O risco de ocorrência de miopatia ou rabdomiólise associada ao uso de estatinas pode ser elevado quando inibidores de HMGCoA (estatinas), que são

primariamente metabolizadas por CYP3A4, são administrados concomitantemente com altas doses terapêuticas de acetato de ciproterona, uma vez que as duas substâncias utilizam o mesmo processo metabólico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos de acetato de ciproterona 50 mg são brancos, circulares, biconvexos com vinco em uma das faces. O comprimido pode ser dividido em duas metades iguais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

Os comprimidos devem ser ingeridos com pequena quantidade de líquido após as refeições.

Uso em homens

A dose máxima diária é de 300 mg.

Redução do impulso em desvios sexuais em homens - O tratamento geralmente é iniciado com 50 mg, 2 vezes ao dia. Se necessário, pode-se aumentar a dose para 100 mg, 2 vezes ao dia ou mesmo 3 vezes ao dia por curto período de tempo. Uma vez obtida melhora clínica satisfatória, deve-se tentar manter o efeito terapêutico com a menor dose possível. Com bastante frequência, é suficiente a dose de 25 mg (1/2 comprimido de 50 mg), 2 vezes ao dia. Ao estabelecer a dose de manutenção ou quando for necessário interromper o tratamento, não se deve reduzir a dose abruptamente, mas de maneira gradual, reduzindo a dose diária de 50 mg de cada vez, ou melhor, de 25 mg, com intervalos de várias semanas entre cada redução.

Para estabilizar o efeito terapêutico, é necessário utilizar acetato de ciproterona por um período de tempo prolongado, se possível com uso simultâneo de medidas psicoterapêuticas.

Tratamento antiandrogênico em carcinoma de próstata inoperável - 100 mg, 2 a 3 vezes ao dia (total: 200 a 300 mg) O tratamento não deve ser interrompido nem se deve reduzir a dose após melhora ou remissões terem ocorrido.

Para reduzir o aumento inicial de hormônios sexuais masculinos em tratamento combinado com agonistas de GnRH - Inicialmente, 100 mg, 2 vezes ao dia (total: 200 mg) isoladamente por 5 a 7 dias, seguidos por 100 mg, 2 vezes ao dia (total: 200 mg), durante 3 a 4 semanas juntamente com o agonista de GnRH na dose recomendada em sua bula.

Para tratar fogachos em pacientes em tratamento combinado com análogos de GnRH ou que foram submetidos à orquiectomia - 50 a 150 mg por dia, podendo chegar até 100 mg, 3 vezes ao dia, se necessário (total: 300 mg).

Uso em mulheres

Mulheres gestantes não devem usar acetato de ciproterona. Portanto, a possibilidade de existência de gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento. Em mulheres em idade reprodutiva, o tratamento deve ser iniciado no 1o dia do ciclo (1o dia do ciclo = 1o dia de sangramento). Apenas as pacientes que apresentarem amenorreia podem iniciar o tratamento prescrito imediatamente. Neste caso, o 1o dia de tratamento deve ser considerado como se fosse o 1o dia do ciclo e as recomendações descritas a seguir devem ser observadas.

A dose recomendada é de 100 mg diariamente, do 1º ao 10º dia do ciclo (10 dias).

Adicionalmente, deve-se usar um medicamento contendo associação progestógeno- estrogênio, por exemplo, do 1º ao 21º dia do ciclo – uma drágea de acetato de ciproterona + etinilestradiol diariamente, para promover a necessária proteção contraceptiva e estabilizar o ciclo.

Dia da medicação				
1º	10º	21º	7 dias de intervalo	
●●●●●●	●●●			●●>
#####	#####	#####		##>
1º dia do ciclo			Sangramento	

● acetato de ciproterona

acetato de ciproterona + etinilestradiol

As pacientes que recebem a terapia cíclica combinada devem manter um determinado horário do dia para a ingestão do medicamento.

Após 21 dias de tratamento, deve-se intercalar pausa de 7 dias, durante a qual deve ocorrer sangramento semelhante à menstruação. Exatamente 4 semanas após o início de cada curso de tratamento, reinicia-se o mesmo esquema de tratamento combinado, isto é, no mesmo dia da semana e mantendo as mesmas orientações, tenha ou não cessado o sangramento.

Uma vez obtida melhora clínica, pode-se reduzir a dose diária de acetato de ciproterona para 50 mg ou 25 mg (1/2 comprimido de 50 mg), durante os 10 dias iniciais do tratamento combinado com acetato de ciproterona + etinilestradiol. Em alguns casos, o uso isolado de acetato de ciproterona + etinilestradiol pode ser suficiente.

Ausência de sangramento no intervalo de pausa - Se não ocorrer sangramento durante o intervalo de pausa, o tratamento deve ser interrompido e deve-se excluir a possibilidade de gravidez antes de reiniciar o tratamento.

Drágeas/ Comprimidos esquecidos - As pacientes que recebem terapia cíclica combinada devem manter um determinado horário do dia para a ingestão da drágea. Se houver esquecimento de tomada de uma drágea por período superior a 12 horas em relação ao horário que a paciente normalmente toma a drágea de acetato de ciproterona + etinilestradiol, a proteção contraceptiva pode ficar reduzida nesse ciclo.

Deve-se dar atenção às precauções (especialmente às recomendações para esquecimento de tomada de drágea e segurança contraceptiva) contidas na bula do produto (acetato de ciproterona + etinilestradiol), usado em combinação com acetato de ciproterona. Se não ocorrer sangramento no ciclo em que houve o esquecimento de ingestão da drágea, deve-se excluir a existência de gravidez antes de iniciar a próxima cartela.

O esquecimento da ingestão do(s) comprimido(s) de acetato de ciproterona pode diminuir o efeito terapêutico e pode ocasionar sangramento intermenstrual. Neste caso, o comprimido esquecido de acetato de ciproterona deve ser descartado, não se deve administrar dose dupla de acetato de ciproterona para repor o comprimido esquecido. Deve-se ingerir o próximo comprimido de A acetato de ciproterona em seu horário habitual, juntamente com a drágea correspondente de acetato de ciproterona + etinilestradiol.

Pacientes pós-menopausadas ou histerectomizadas – o acetato de ciproterona pode ser administrado isoladamente em pacientes pós- menopausadas ou histerectomizadas. De acordo com a gravidade do caso, a dose média deve ser de 50 mg a 25 mg (1/2 comprimido de 50 mg), 1 vez ao dia, seguindo o esquema “21 dias de tratamento, 7 dias de pausa”.

Informações adicionais para populações especiais

Crianças e Adolescentes – o acetato de ciproterona não deve ser administrado antes do término da puberdade, uma vez que durante este período não se pode excluir uma influência desfavorável do medicamento sobre o crescimento longitudinal e o eixo da função endócrina ainda não estabilizado.

Para pacientes do sexo **masculino**, acetato de ciproterona não é recomendado para o uso em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade devido à falta de dados de segurança e eficácia.

Para pacientes do sexo **feminino**, acetato de ciproterona é somente indicado em meninas que já concluíram a puberdade. Não há dados que sugerem a necessidade de ajuste de dose. Além disso, a segurança e eficácia de acetato de ciproterona não foram estabelecidas em estudos clínicos com crianças

e adolescentes menores de 18 anos de idade.

Pacientes idosos - Não há dados que sugerem a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência hepática - O uso de acetato de ciproterona é contraindicado em pacientes com doença do fígado (por exemplo, naqueles em que os valores da função hepática não retornaram ao normal).

Pacientes com insuficiência renal - Não há dados que sugerem a necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais graves em pacientes tratados com acetato de ciproterona são: hepatotoxicidade, tumores hepáticos benignos e malignos que podem levar a hemorragia intra-abdominal e eventos tromboembólicos.

Em pacientes do sexo masculino tratados com acetato de ciproterona, as reações adversas mais frequentemente observadas são: diminuição da libido, disfunção erétil e inibição reversível da espermatogênese.

Em pacientes do sexo feminino tratadas com acetato de ciproterona, as reações adversas mais frequentemente relatadas são: gotejamento (*spotting*), aumento do peso corporal e estados depressivos.

As frequências das reações adversas relatadas com acetato de ciproterona em pacientes do sexo masculino estão resumidas na tabela abaixo. As frequências são definidas como: muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e < 1/10), incomum (> 1/1.000 e < 1/100), rara (> 1/10.000 e < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000).

As reações adversas identificadas somente em avaliação pós-comercialização e cuja frequência não pode ser estimada estão listadas como frequência “desconhecida”.

Para pacientes do sexo feminino, tratados com acetato de ciproterona, as reações adversas relatadas também estão resumidas na tabela abaixo e estão baseadas em dados de pós-comercialização e experiências acumuladas com o uso de acetato de ciproterona para as quais não foi possível estimar as frequências.

Classificação por sistema corpóreo MeDRA	Muito comum	Comum	Pouco comum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Tumores benignos, malignos e não especificados					Tumores hepáticos benignos e malignos* (no sexo masculino)	Tumores hepáticos benignos e malignos* (no sexo feminino) Meningioma *, *** (no sexo masculino e no sexo feminino)
Distúrbio do sistema sanguíneo e linfático						Anemia* (no sexo masculino)
Distúrbios do sistema imunológico				Reação de hipersensibilidade (no sexo masculino)		Reação de hipersensibilidade (no sexo feminino)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Aumento ou diminuição do peso corporal (no sexo masculino)				Aumento ou diminuição do peso corporal (no sexo feminino)
Distúrbios psiquiátricos	Diminuição da libido e disfunção erétil (no sexo masculino)	Estados depressivos Inquietação (temporário) (no sexo masculino)				Estados depressivos Inquietação (temporário) (no sexo feminino)

						Diminuição da libido (no sexo feminino) Aumento da libido (no sexo feminino)
Distúrbios vasculares						Eventos tromboembólicos*, ** (no sexo feminino e no masculino)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Respiração curta (dispneia)* (no sexo masculino)				Respiração curta (dispneia)* (no sexo feminino)
Distúrbios gastrintestinais						Hemorragia intra-abdominal* (no sexo feminino e no masculino)
Distúrbios cutâneos e dos tecidos subcutâneos			Erupção cutânea (no sexo masculino)			Erupção cutânea (no sexo feminino)
Distúrbios hepato-biliares		Toxicidade hepática, incluindo icterícia, hepatite, falência hepática* (no sexo masculino)				Toxicidade hepática, icterícia, hepatite, falência hepática* (no sexo feminino)
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conectivos						Osteoporose (no sexo masculino)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	Inibição reversível da espermatogênese (no sexo masculino)	Ginecomastia (no sexo masculino)				Inibição da ovulação (no sexo feminino) Sensibilidade dolorosa nas mamas (no sexo feminino) Gotejamento (<i>spotting</i>)* (no sexo feminino)
Distúrbios gerias e condições no local de administração		Fadiga (no sexo masculino) Fogachos (no sexo masculino) Sudorese (no sexo masculino)				

*Para mais informações vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

**A relação causal com acetato de ciproterona não foi estabelecida.

*** Vide “**CONTRAINDICAÇÕES**”.

Foram relatados meningiomas associados ao uso prolongado (vários anos) de acetato de ciproterona na dose de 25 mg ou mais. (vide “**CONTRAINDICAÇÕES**” e “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Em pacientes do sexo masculino que estão em tratamento com acetato de ciproterona, a potência e o impulso sexual são reduzidos, assim como a função das gônadas é inibida. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação da terapia. No decorrer de várias semanas de utilização, o acetato de ciproterona inibe a espermatogênese em consequência de sua ação antiandrogênica e antigonadotrópica. A espermatogênese retorna gradualmente em poucos meses, após a descontinuação da terapia.

Em pacientes do sexo masculino, o acetato de ciproterona pode provocar ginecomastia (algumas vezes combinada à sensibilidade dolorosa do mamilo ao toque), que normalmente regride após interrupção do uso do produto. Do mesmo modo como em outros tratamentos antiandrogênicos, pode ocorrer osteoporose em pacientes do sexo masculino como consequência da privação androgênica com acetato de ciproterona por períodos

prolongados.

Em pacientes do sexo feminino, a ovulação é inibida durante o tratamento combinado ocasionando um estado de infertilidade temporária. Em caso de uso concomitante com outro medicamento contendo associação progestógeno-estrogênio, deve-se observar as reações adversas descritas em sua bula.

Foi utilizado o termo MedDRA (versão 8.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação adversa. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Estudos de toxicidade aguda após ingestão única demonstraram que o acetato de ciproterona pode ser classificado como praticamente atóxico. Não se espera qualquer risco de intoxicação aguda após ingestão única acidental de um múltiplo da dose terapêutica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0646.0174

Registrado por:
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
CNPJ: 61.282.661/0001-41
Rua Rafael de Marco, 43
Taboão da Serra – SP
CEP: 06765-000.

Produzido por:
Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda.
Diadema – SP

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/06/2023.

Esta bula foi aprovada em 25/06/2024.



CIP_COM_VPS_03-2

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
25/06/2024	Petição atual	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VP VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 120
15/02/2023	0158748/23-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização do logo Bergamo e logo SAC	VPS VP	Acetato de ciproterona 50 mg: Embalagens contendo 20comprimidos
02/07/2021	2570565/21-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Item 4 – O que devo saber antes de usar este medicamento? Item 9 – Reações Adversas Dizeres Legais	VPS VP	Acetato de ciproterona 50 mg: Embalagens contendo 20comprimidos
28/08/2020	2908591/20-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS VP	Acetato de ciproterona 50 mg: Embalagens contendo 20comprimidos
18/04/2018	0301255/18-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e precauções	VPS	Acetato de ciproterona 50 mg: Embalagens contendo 20comprimidos
18/09/2014	0782366/14-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Harmonização e adequação de todos os itens das bulas do paciente e profissional de saúde.	VPS	Acetato de ciproterona 50 mg: Embalagens contendo 20, 60 e 120 (embalagem hospitalar) comprimidos Acetato de ciproterona 100 mg: Embalagens contendo 20, 30,

									60 e 90 (embalagem hospitalar) comprimidos
18/09/2014	0776702/14-1	10459 – GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	17/10/2012	0842308/12-3	1418 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/10/2012	Versão inicial.	VP/VPS	Acetato de ciproterona 50 mg: Embalagens contendo 20, 60 e 120 (embalagem hospitalar) comprimidos Acetato de ciproterona 100 mg: Embalagens contendo 20, 30, 60 e 90 (embalagem hospitalar) comprimidos