

Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

4125

DISPOSICIÓN Nº

BUENOS AIRES, 18 JUL 2012 "

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007882-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. representante en Argentina de BAYER SCHERING PHARMA AG. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto ANDROCUR / ACETATO DE CIPROTERONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg, autorizado por el Certificado Nº 43.524.

Ŋ

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud Secretaría de Políticas,

DISPOSICIÓN Nº

1 2 5

A.M.M.A.7.

Regulación e Institutos

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

#### **DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 67 a 73, 75 a 81 y 83 a 89, desglosando de fojas 67 a 73, y de rótulos a fojas 74, 82 y 90, desglosando a fojas 74, para la Especialidad Medicinal denominada ANDROCUR / ACETATO DE CIPROTERONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg, propiedad de la firma BAYER S.A. representante en Argentina de BAYER SCHERING PHARMA AG., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.524 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y los rótulos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-007882-12-8

DISPOSICIÓN Nº 1 7 5

Dr. OTTO A. ORSINGHER SUB-INTERVENTOR A.N.M.A.T.

nc

MAG N

4125

A.N.M.A.T

Refoliado Nº

#### PROYECTO DE PROSPECTO

# ANDROCUR® 10 MG ACETATO DE CIPROTERONA

Venta bajo receta

Industria Francesa

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Acetato de ciproterona

10.00 ma

En un excipiente de: lactosa monohidrato 63,40 mg, almidón de maíz 44,00 mg, povidona 25 1,35 mg, aerosil 1,00 mg, estearato de magnesio 0,25 mg.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Androcur® es un preparado hormonal antiandrogénico. Inhibe los efectos de los andrógenos que también son producidos en pequeñas cantidades por el organismo femenino y tiene además un efecto progestacional y antigonadotrópico.

#### **INDICACIONES**

Manifestaciones de androgenización de intensidad media en la mujer, tales como:

- \* Hirsutismo de grado medio.
- \* Alopecia androgénica de grado medio.
- \* Formas severas y moderadas de acné y seborrea.

En las pacientes con formas moderadas de acné y seborrea está indicada la administración adicional de Androcur comprimidos si el cuadro patológico sigue siendo refractario a otras alternativas terapéuticas y si con el anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona) sólo no se alcanzó un resultado satisfactorio.

# CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

## Acción Farmacológica

Trastornos dependientes de los andrógenos, como el desarrollo patológico de vello en el hirsutismo, la alopecia androgenética y la hiperfunción de las glándulas sebáceas en el acné y la seborrea, mejoran al desplazar competitivamente a los andrógenos de los órganos blanco. El efecto antigonadotrópico del acetato de ciproterona reduce las concentraciones de andrógenos, lo que supone un efecto terapéutico adicional. Estos cambios son reversibles ante una discontinuación de la terapia. Durante el tratamiento se inhibe la función ovárica.

#### Farmacocinética

Absorción: tras su administración por vía oral, el acetato de ciproterona se absorbe completamente en un amplio rango posológico. La biodisponibilidad absoluta del acetato de ciproterona es prácticamente completa (un 88% de la dosis).

Distribución: con dosis de 10 mg de acetato de ciproterona se obtienen concentraciones

Ricardo Consesso 0852 - Transcontino Stanto

VALENTA, MORSERGER

FARATADEUTIÇA

CONTRE NITE OFF CONSTRUCTOR

BAYER S.A.

R. Guttérjez 2052 - (816055HD) Munto
SALVID FABRIZIO
MODERADA

Página 1 de 8

séricas máximas de unos 75 ng/ml en 1,5 horas aproximadamente. Posteriormente niveles séricos de acetato de ciproterona disminuyen de forma bifásica, con una lidan. 68 media de 8 horas y 2,3 días. El acetato de ciproterona se encuentra casi exclusivamente unido a la albúmina plasmática. Aproximadamente el 3,5%-4% de la concentración total de acetato de ciproterona no se encuentra unido a proteínas. La unión del acetato de ciproterona a las proteínas es inespecífica, por lo que las variaciones en las concentraciones de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) no afectan la farmacocinética del acetato de ciproterona.

Metabolización: la tasa de depuración sérica total del acetato de ciproterona es de 3,6 ml/min/kg.

El acetato de ciproterona se metaboliza por diversas vías, incluyendo la hidroxilación y la conjugación. En el suero humano, el principal metabolito es el derivado 15β-hidoxi.

Eliminación: parte de la dosis se elimina intacta en la bilis. La mayor parte de la dosis se elimina en forma de metabolitos en una proporción orina: bilis de 3,7 y con una vida media de 1,9 días aproximadamente. Los metabolitos del plasma se eliminan con una vida media similar de 1,7 días.

Teniendo en cuenta la prolongada vida media de la fase de distribución final en el plasma (suero) y la dosis diaria, durante un ciclo de tratamiento cabe esperar una acumulación sérica de acetato de ciproterona del orden de 2 a 2,5 veces.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral.

Solo de uso en mujeres luego del período de la pubertad. No se requiere ajustes de dosis.

Las mujeres embarazadas no deben tomar Androcur. Antes de iniciar el tratamiento debe excluirse la existencia de un embarazo. Androcur 10 mg comprimidos debe administrarse al mismo tiempo que el anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona), para alcanzar la protección anticonceptiva necesaria y evitar hemorragias irregulares.

El tratamiento con ambos preparados debe iniciarse el 1er. día del ciclo (= 1er. día de la menstruación). Salvo que exista otra prescripción por parte del médico, debe tomarse diariamente 1 comprimido de Androcur 10 mg del 1er. al 15to. día de un ciclo de tratamiento, además del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona).

Al terminar el envase calendario del anticonceptivo Diane 35 ( 0,035 mg etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona) después de 21 días, se intercala una pausa de 7 días sin tratamiento, durante la cual se produce la hemorragia.

	10		15° 21°		27⁵	
•••••		******	•			
	00	000000	0000	0000		<b>→</b>
1º día del ciclo						19º
25° hemor	ragia					

= 1 comprimido de Androcur 10 mg

O = 1 gragea del anticonceptivo Diane 35 (0.035 mg de etinilestradiol +2,00 mg de acetato de ciproterona).

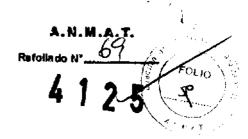
IGO 8882 - MAURITTO) MINEO ERB**ANIM ANDROSIR CCDS 10.0** FARMADEI TICA BRECTORA INCONICA

PROPESIONAL ME TRIVES

BAYER S.A.

B Quitérro 3832 - (81805EHD) Munro
SERVIA FABRIZI Bagina 2 de 8
APRERADA

160



Tras los 7 días de pausa se reanuda la toma combinada con los siguientes envases de Androcur® 10 mg y del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona), independientemente de que la hemorragia haya cesado o persista todavía.

En el caso excepcional de que no se presente la hemorragia durante los 7 días de pausa hay que suspender el tratamiento y consultar al médico para descartar un embarazo antes de reanudar la toma de los comprimidos.

La duración del tratamiento es fijada por el médico y depende de la gravedad de las manifestaciones de androgenización y del grado de su respuesta a la medicación. El tratamiento debe realizarse durante varios meses. El acné y la seborrea suelen responder con mayor rapidez que el hirsutismo o la alopecia. Una vez obtenida la mejoría clínica debe intentarse mantener el efecto terapéutico con el anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg de acetato de ciproterona exclusivamente).

#### Comprimidos olvidados

Si la paciente olvidó un día la toma habitual de la gragea del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona), deberá tomarlas, a más tardar dentro de las 12 horas siguientes. Si el tiempo transcurrido sobre la hora habitual de la toma sobrepasa las 12 horas, la necesaria protección anticonceptiva ya no es segura durante el correspondiente ciclo. Si después de este ciclo de toma irregular falta la hemorragia, hay que descartar un embarazo antes de reanudar la toma de las grageas y/o comprimidos.

En el prospecto de envase del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona) deberá encontrar información adicional sobre la seguridad de la protección anticonceptiva.

Si la paciente olvidó un día la toma habitual del comprimido Androcur 10 mg, podrá disminuir la eficacia terapéutica de esta medicación pudiendo haber sangrados intermenstruales. La tableta olvidada deberá desecharse (no deberá administrarse dosis doble de la medicación para compensar el comprimido olvidado) y la toma del comprimido se reanudará a la hora habitual junto con la del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg acetato de ciproterona).

Androcur® 10 mg está indicado únicamente para mujeres en edad reproductiva.

#### CONTRAINDICACIONES

- Embarazo,
- período de lactancia,
- hepatopatías.
- antecedentes de ictericia o prurito persistente durante algún embarazo anterior,
- antecedentes de herpes gravídico,
- síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor,
- tumores hepáticos actuales o antecedentes de los mismos,
- enfermedades consuntivas.
- depresiones crónicas severas,
- procesos tromboembólicos actuales o antecedentes de los mismos.
- diabetes severa con alteraciones vasculares.
- anemia de células falciformes,
- hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Androcur®.

Se deben tener también en cuenta las contraindicaciones mencionadas en el prospecto

BATER S.A.

BATER S.A.

BATER S.A.

COURS PLEBAR VIOLENCE SCOPE 10.0

VALENA VIOLENCE SCOPE

CO-ED TO SERVICE SA

R. Gutter S.A.

R. Gutter Pass - (316055H0) Munt Página 3 de 8
SALVIA FABRIZIO
APODERADA

MA

Rafoliado N° ....

412

de envase del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg de acetato de ciproterona).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en pacientes que reciben Androcur ®10 mg son: manchados (sangrado intermenstrual), aumento de peso, estados depresivos.

Las reacciones adversas más graves asociadas con el uso de Androcur® son: tumores hepáticos benignos y malignos que pueden derivar en una hemorragia intraabdominal. \*

Otras reacciones adversas que se han reportado con Androcur® 10 mg se basan en datos de posmarketing e información acumulada de Androcur® para los cuales la frecuencia no ha sido establecida (se emplea el término MedDRA más apropiado para describir una determinada reacción):

Neoplasmas benignos y malignos: tumores hepáticos benignos y malignos.

Trastomos del Sistema Inmune: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos Metabólicos y nuticionales: aumento de peso, disminución de peso.

Trastornos hepático/ biliares: función hepática anormal, ictericia, hepatitis.

Trastomos Psiquiátricos: estado de ánimo deprimido, disminución de la libido, aumento de la libido.

Trastornos Gástricos: hemorragia intraabdominal. \*

Trastornos de Piel y de Tejido Subcutáneo: erupción cutánea.

Sistema Reproductivo y Mamaño: sensibilidad mamaña, inhibición de la ovulación, pequeños sangrados intermenstruales.\*

\*(ver: "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

Tener en cuenta que la ovulación se encuentra inhibida y existe un estado de infertilidad durante el tratamiento combinado.

Hay que tener también en cuenta los efectos secundarios y los motivos para interrumpir inmediatamente la medicación, que se mencionan en el prospecto de envase del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg de acetato de ciproterona).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse un detenido examen médico general y ginecológico (incluidas las mamas y citología cervical).

Además debe excluirse la existencia de un embarazo.

Hígado: durante el tratamiento deben practicarse controles de la función hepática. Las pruebas de la función hepática deben realizarse antes del tratamiento, a intervalos regulares durante el tratamiento y cada vez que ocurran signos o síntomas sugestivos de hepatotoxicidad. Si se confirma la hepatotoxicidad, Androcur® debe ser retirado.

Se han observado tumores hepáticos benignos, y malignos, que pueden provocar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Ante la presencia de molestias en la zona superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Díabetes: ha de informarse al médico si se padece de diabetes ya que los requerimientos de insulina o antidiabeticos orales pueden variar durante el tratamiento con Androcur®.

||carco Guille (Verso Contrandicaciones").

VALERIA WALBERGER
FARMACCUTICA
CO-DIRECTORA TACNICA
CULA PROFESIONAL Nº 18,652

PLB\_Androcur\_CCDS 10.0

BAYER S.A.

R. Sutia paz 8652 - (81665EHD) Munro

ADODERADA Página 4 de 8

400

Refoliado N"\_

4125

Tratameinto combinado: la aparición durante el tratamiento combinado de una hemorragia escasa ("manchado") durante las tres semanas de la toma de las grageas del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg de acetato de ciproterona), no es motivo para interrumpir el tratamiento. No obstante, si una hemorragia persistente o recurrente se produjera a intervalos irregulares deberá realizarse un examen ginecológico para excluir la presencia de una enfermedad orgánica.

Respecto a la necesaria administración combinada del anticonceptivo Diane 35(0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg de acetato de ciproterona) deben tenerse en cuenta todos los datos relevantes de este preparado.

El uso de Androcur® 10 y del anticonceptivo Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol + 2,00 mg de acetato de ciproterona) no está indicado ni en pediatría ni en pacientes del sexo masculino.

Androcur® 10 mg contiene 63 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, que estén en una dieta libre de lactosa no deben tomar este medicamento.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pueden modificarse las necesidades de antidiabéticos orales o de insulina. Ya que esta droga es metabolizada por la CYP3A4 y aunque no se hayan realizado estudios clínicos de interacción, se espera que el ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 inhiban el metabolismo del acetato de ciproterona. Por otra parte, los inductores de CYP3A4, como por ejemplo, la rifampicina, fenitoína y los productos que contengan hierba de San Juan pueden disminuir los niveles de acetato de ciproterona.

#### Embarazo y lactancia

Está contraindicada la administración de Androcur® durante el embarazo y la lactancia. En un estudio realizado con 6 mujeres quienes recibieron una dosis oral única de 50 mg de acetato de ciproterona; el 0,2% de la dosis se excretó en la leche materna.

#### Pacientes con trastornos hepáticos

El uso de Androcur® está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas (hasta tanto los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad).

#### Pacientes con trastornos renales

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

Empleo en niños y adolescentes: Solo de uso en mujeres luego del período de la pubertad.

Empleo en ancianos: Androcur® 10 mg está indicado únicamente para mujeres en edad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Righton Galling 1992 - 10 101710) Munto VALETIA WELLE RGER FARRANCE BITICA CO DIRECTORA TEGRICA WATERCOLA PRUBE Androum CEDS?10.0

R. GUMMATA 3952-(91695END) MUDTO FABRIZIO Pagina 5 de 8

Refoliado N

#### DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

#### Toxicidad sistémica

Los datos preclínicos no revelan un riesgo específico para los seres humanos, de acuerdo con los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas.

#### Embriotoxicidad v teratogenicidad

Los estudios sobre los efectos embriotóxicos no mostraron indicios de un efecto teratogénico después del tratamiento durante la fase de organogénesis previa al desarrollo de los genitales externos. La administración de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación de los órganos genitales sensible a hormonas ocasionó signos de feminización en los fetos masculinos tras administrar dosis elevadas. La observación de varones recién nacidos que sufrieron una exposición intrauterina a acetato de ciproterona no reveló ningún signo de feminización. No obstante, el embarazo es una contraindicación para el empleo de Androcur®.

#### Genotoxicidad y carcinogenicidad

Las pruebas de primera línea aceptadas para la genotoxicidad dieron resultados negativos cuando se hicieron con acetato de ciproterona. No obstante, en pruebas realizadas posteriormente se demostró que el acetato de ciproterona fue capaz de producir aductos con el ADN (y un aumento de la actividad de reparación del ADN) en los hepatocitos de rata y mono, así como en hepatocitos humanos recién aislados; en hepatocitos de perro el nivel de aductos con ADN fue extremadamente bajo.

Esta formación de aductos con ADN se produjo con los niveles de exposición sistémica que cabe esperar de los regímenes posológicos recomendados para el acetato de ciproterona. Las consecuencias in vivo del tratamiento con acetato de ciproterona fueron el aumento de la incidencia de lesiones hepáticas focales, posiblemente preneoplásicas, en las que las enzimas celulares estaban alteradas en ratas hembra, y un aumento de la frecuencia de mutaciones en ratas transgénicas transportadoras de un gen bacteriano como objetivo de las mutaciones.

La experiencia clínica y los estudios epidemiológicos correctamente realizados hasta la fecha no apoyan el aumento de la incidencia de tumores hepáticos en seres humanos. Las investigaciones realizadas sobre la tumorigenicidad del acetato de ciproterona en roedores tampoco revelan ningún indicio de potencial tumorigénico específico. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

En resumen, los datos disponibles no indican que exista ninguna objeción para el empleo de Androcur® en los seres humanos, si se administra según las instrucciones de uso que se facilitan en cada indicación y en la dosis recomendada.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios de toxicidad aguda tras la administración de una dosis única se demostró que el acetato de ciproterona, principio activo de Androcur®, se puede clasificar como prácticamente no tóxico. Tampoco se espera la aparición de una intoxicación aguda tras la toma inadvertida única de un múltiplo de la dosis requerida para el tratamiento.

No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez : Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A Posadas: Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel.: (0221) 451-5555

P1:B Androcur CCDS 10.0 carde Colfacia ALERIA WILBONGER FARMACÉUTICA

CO-DIRECTORA TECNICA

R. GUHANA 2612 - (81605EHD) Munro FABRIZIO Pagina 6 de 8

Refollado H\*.



#### **PRESENTACIÓN**

Envase con 15 comprimidos.

# Precauciones especiales de conservación

Mantener a temperatura ambiente (15-30°)

Consérvese el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado según fórmula original y bajo licencia de Bayer AG, Alemania, en

Delpharm Lille S.A.S. Rue de Tuffles -Z.I. de Roubaix Est. Lys Les Lannoy - 59390 -Francia

Importado por: Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 43.524.

Versión: ccds 10

Fecha de la última revisión:

R. Goderrez 3652 - (B16066HO) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

drip wilstrger FARMACEUTICA CO BRECTORA TECNICA RICULA MAGNETIONAL Nº 18592

ez 3652 - f8/3955UD) Munto

Ricardo Culió:

4 1 2 5

# PROYECTO DE RÓTULO

# ANDROCUR® 10 MG ACETATO DE CIPROTERONA

Venta bajo receta

Industria Francesa

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Acetato de ciproterona

10mg

En un excipiente de: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona 25, aerosil, estearato de magnesio.

#### **POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

#### **PRESENTACIÓN**

Envase con 15 comprimidos.

# Precauciones especiales de conservación

Mantener a temperatura ambiente (15-30°)

Consérvese el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado según fórmula original y bajo licencia de Bayer AG, Alemania, en

Delpharm Lille S.A.S. Rue de Tuffles –Z.I. de Roubaix Est. Lys Les Lannoy – 59390 -Francia

Importado por: Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 43.524.

PLB Androcur CCDS 10.0

R. Guting 163 - (B1625ERI) Munro GLVIA FABRIZIO A-ODERADA

Página 8 de 8

MOA