



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

DISPOSICIÓN N°

4927

BUENOS AIRES, **30 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018608-08-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MAX VISION SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.



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

DISPOSICIÓN N° **4927**

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la



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

DISPOSICIÓN N° 4927

especialidad medicinal de nombre comercial CIPROTERONA MAX VISION y nombre/s genérico/s CIPROTERONA ACETATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por MAX VISION SRL, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4927

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-018608-08-9

DISPOSICIÓN N°:

4927

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4927

Nombre comercial: CIPROTERONA MAX VISION

Nombre/s genérico/s: CIPROTERONA ACETATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43 AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS (1).

Nombre Comercial: CIPROTERONA MAX VISION.

Clasificación ATC: G03H A01.

Indicación/es autorizada/s: EN EL HOMBRE: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA; DESVIACIONES SEXUALES, PUBERTAD PRECOZ. EN LA MUJER: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE ANDROGENIZACIÓN DE GRADO SEVERO ANTE EL FRACASO DE OTRAS

g *M* *H*



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

4927

TERAPEUTICAS, HIRSUTISMO GRAVE, ALOPECÍA ANDROGÉNICA, ACNE Y SEBORREA.

Concentración/es: 50.00 MG de ACETATO DE CIPROTERONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ACETATO DE CIPROTERONA 50.00 MG. Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.25 MG, LACTOSA 158.75 MG, TALCO 1.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 15.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 24.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS (2).

Nombre Comercial: CIPROTERONA MAX VISION.



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

16927

Clasificación ATC: G03H A01.

Indicación/es autorizada/s: EN EL HOMBRE: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA; DESVIACIONES SEXUALES, PUBERTAD PRECOZ. EN LA MUJER: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE ANDROGENIZACIÓN DE GRADO SEVERO ANTE EL FRACASO DE OTRAS TERAPEUTICAS, HIRSUTISMO GRAVE, ALOPECÍA ANDROGÉNICA, ACNE Y SEBORREA.

Concentración/es: 100.00 MG de ACETATO DE CIPROTERONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ACETATO DE CIPROTERONA 100.00 MG. Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 MG, LACTOSA 317.50 MG, TALCO 2.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 30.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 48.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4927

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4927


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4927

9. PROYECTO DE ROTULO

**CIPROTERONA MAX VISION
ACETATO DE CIPROTERONA 50 mg
COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ciproterona Acetato	50,00 mg
Lactosa	158,75 mg
Celulosa microcristalina pH 102	15,00 mg
Almidón de maíz	24,00 mg
Talco	1,00 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg

POSOLÓGIA : Ver Prospecto Interno**CONTENIDO**: 10 comprimidos**CONSERVACION:**

Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15 y 30 °C).

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

"Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

Lote**Fecha de Vencimiento**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

MAX VISION S.R.L.

Constitución 3582 – C1254ABJ - Capital Federal

Directora Técnica: Susana L. Preger - Farmacéutica

NOTA: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 20, 30, 100, 250, 500 y 1000 siendo los cuatro últimos para uso hospitalario exclusivo.




4927 2049

9. PROYECTO DE ROTULO

CIPROTERONA MAX VISION ACETATO DE CIPROTERONA 100 mg COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ciproterona Acetato	100,00 mg
Lactosa	317,50 mg
Celulosa microcristalina pH 102	30,00 mg
Almidón de maíz	48,00 mg
Talco	2,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

POSOLOGÍA : Ver Prospecto Interno

CONTENIDO: 10 comprimidos

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15 y 30 °C).

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

"Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

Lote

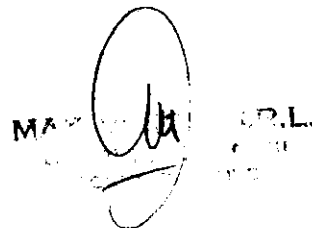
Fecha de Vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

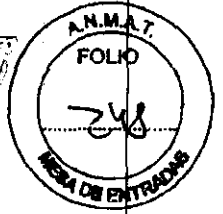
MAX VISION S.R.L.

Constitución 3582 – C1254ABJ - Capital Federal
Directora Técnica: Susana L. Preger - Farmacéutica

NOTA: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 20, 30, 100, 250, 500 y 1000 siendo los cuatro últimos para uso hospitalario exclusivo.



4327



8. PROYECTO DE PROSPECTO

**CIPROTERONA MAX VISION
ACETATO DE CIPROTERONA
COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

	50 mg	100 mg
Ciproterona Acetato	50,00 mg	100,00 mg
Lactosa	158,75 mg	317,50 mg
Celulosa microcristalina pH 102	15,00 mg	30,00 mg
Almidón de maíz	24,00 mg	48,00 mg
Talco	1,00 mg	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg	2,50 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antiandrógeno oral.

Código ATC : G03H A01

INDICACIONES:

En el hombre: Indicado en el tratamiento del carcinoma de próstata; desviaciones sexuales; pubertad precoz.

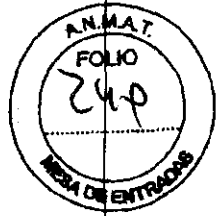
En la mujer: Indicado en el tratamiento de las manifestaciones de androgenización de grado severo ante el fracaso de otras terapéuticas, hirsutismo grave, alopecia androgénica, acné y seborrea.

ACCION FARMACOLOGICA:

Ciproterona es un esteroide al que clínicamente se le han demostrado 2 propiedades:

a) *Antiandrogénico:* Ciproterona bloquea la unión de la dihidrotestosterona (el metabolito activo de la testosterona) a los receptores específicos de las células del carcinoma de próstata. Otros efectos como antiandrogénico incluyen: reducción de deseo sexual, inhibición de la espermatogénesis y de la actividad de las glándulas sebáceas, supresión de los signos de androgenización en las mujeres y del desarrollo genital prematuro en niños y otros síntomas.

b) *Progestogénico / Antigonadotrópico:* Ciproterona ejerce un feedback negativo sobre el eje hipotálamo-pituitario inhibiendo la secreción de LH y produciendo una disminución en la producción de testosterona testicular. Así, a diferencia de los antiandrógenos puros, Ciproterona no produce un aumento compensatorio de la secreción de testosterona. Tampoco se ha observado que Ciproterona modifique de manera diferencial los valores urinarios de los 17-cetosteroides, 17- esteroides cetogénicos o esteroides totales.



FARMACOCINÉTICA

Ciproterona es rápidamente absorbido siendo su disponibilidad casi completa. Los máximos niveles plasmáticos de Ciproterona de aproximadamente 700 nmol/l (290 µg/l) se alcanzaron 3 ó 4 horas después de su ingestión.

Las concentraciones plasmáticas de Ciproterona disminuyeron en dos fases con vidas medias de 4 ± 1 y 38 ± 5 horas respectivamente. Tras la administración oral, aproximadamente el 35% de la dosis se eliminó en orina y el 65% en heces.

La eliminación renal de Ciproterona tiene lugar predominantemente en forma de metabolitos no conjugados y la biliar en forma de metabolitos glucuronizados, siendo el más abundante la 15β-hidroxicioproterona.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología en el Hombre

Tratamiento Antiandrógeno del Carcinoma de Próstata Inoperable

a) *Supresión del Efecto de los Andrógenos Adrenocorticales tras Orquiectomía:* 2 comprimidos de Ciproterona Max vision 50 mg ó 1 comprimido de Ciproterona Max vision 100 mg, 1 a 2 veces al día (equivalentes a 100-200 mg).

b) *Pacientes no orquiectomizados:* 2 comprimidos de Ciproterona Max vision 50 mg ó 1 comprimido de Ciproterona Max vision 100 mg, 2 a 3 veces al día (equivalentes a 200 - 300 mg).

Los comprimidos se toman después de las comidas, con algo de líquido. Una vez que se haya producido una mejoría o remisión, no debe modificarse la dosis prescrita por el médico ni interrumpir el tratamiento.

Atenuación del Impulso en las Desviaciones Sexuales

El médico determina la correspondiente dosificación. Los comprimidos se toman después de las comidas, acompañados con un poco de líquido.

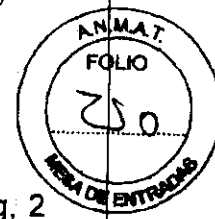
La dosis inicial es por lo general de 1 comprimido de 50 mg, 2 veces al día. Puede ser necesario elevar dicha dosis provisoriamente hasta 2 comprimidos de 50 mg, e incluso 3 tomas diarias de 2 comprimidos de 50 mg cada una. Una vez conseguido un resultado satisfactorio se intenta mantener el efecto terapéutico con la menor dosis posible, siendo a menudo suficiente tomar ½ comprimido de 50 mg, 2 veces al día.

El paso a la dosis de mantenimiento e incluso la suspensión del tratamiento, no se efectuará nunca de modo abrupto, sino paulatina y escalonadamente; para ello se reduce la dosis diaria a razón de 1 comprimido de 50 mg, o mejor ½ comprimido de 50 mg, cada vez, dejando transcurrir intervalos de varias semanas entre cada reducción. Para conseguir que se establezca el efecto terapéutico es necesario prolongar el tratamiento con Ciproterona Max vision durante largo tiempo y de ser posible, aplicar medidas psicoterapéuticas simultáneamente.

Disminución del Aumento Inicial de Hormonas Sexuales Masculinas en el Tratamiento con Agonistas de LHRH

Iniciar el tratamiento la primera semana con 2 comprimidos de Ciproterona Max vision 50 mg ó 1 comprimido de Ciproterona Max vision 100 mg, 2 veces al día (equivalentes a 200 mg); a continuación, administrar durante 3 a 4 semanas 2

4827



comprimidos de Ciproterona Max vision 50 mg ó 1 comprimido de 100 mg, 2 veces al día (equivalentes a 200 mg) junto con un agonista de LHRH en la dosificación prescrita por el fabricante.

Exclusión del Efecto de los Andrógenos Adrenocorticales en el Tratamiento con Agonistas de LHRH

Continuación del tratamiento antiandrógeno con 2 comprimidos de Ciproterona Max vision 50 mg ó 1 comprimido de Ciproterona Max vision 100 mg, 1 a 2 veces al día (equivalentes a 100 - 200 mg).

Posología en la Mujer

Las mujeres embarazadas no deben ser medicadas con Ciproterona Max vision. Por ello, hay que excluir la existencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Tratamiento de Manifestaciones de Androgenización de Grado Severo

Dentro de dichas manifestaciones se encuentran el crecimiento excesivo patológico del vello en la cara y el cuerpo (hirsutismo grave), y pronunciada caída del cabello hasta aparición de calvicie (alopecia androgénica de tipo grave), a menudo acompañada de manifestaciones de acné y/o seborrea.

Las mujeres en la madurez sexual iniciarán el tratamiento el primer día del ciclo (correspondiente al primer día de la menstruación). Sólo las pacientes amenorreicas iniciarán inmediatamente el tratamiento prescrito por el médico, siguiendo por lo demás el esquema terapéutico que se describe a continuación, como si el comienzo hubiera coincidido con el primer día del ciclo:

Del día 1 al día 10 del ciclo (10 días) se administrarán 2 comprimidos diarios de Ciproterona Max vision 50 mg, después de las comidas, acompañados con algo de líquido. Adicionalmente, para estabilizar el ciclo y proporcionar la protección anticonceptiva necesaria, se administrará una asociación estrógeno - gestágena, a razón de 1 gragea diaria desde el día 1 al día 21 del ciclo (21 días). Cuando se practique el tratamiento cíclico combinado las pacientes deberán acostumbrarse a tomar la gragea diaria de la asociación estrógeno - gestágeno siempre a la misma hora. Si la toma se sobrepasara en más de 12 horas, la protección anticonceptiva necesaria ya no es segura durante el correspondiente ciclo. No obstante, se continuará tomando Ciproterona Max vision y/o la asociación estrógeno - gestágena como fuera prescrito, excluyendo el comprimido y/o gragea olvidada para evitar la presentación prematura de una hemorragia por privación durante ese ciclo. Adicionalmente deben emplearse otras medidas anticonceptivas no hormonales (con excepción de los métodos del ritmo según Ogino - Knaus y de la temperatura) hasta terminar este ciclo. Después de 21 días de tratamiento se intercala una pausa de 7 días, durante la cual se produce una hemorragia semejante a la menstrual. A las 4 semanas de iniciado el tratamiento, y coincidiendo con el mismo día de la semana, se reanuda la toma combinada según el mismo esquema, independientemente de que la hemorragia haya cesado o persista todavía. Si no ha tenido lugar la hemorragia durante los 7 días de pausa hay que consultar al médico. Conseguida la mejoría clínica, el médico puede reducir la dosis diaria de Ciproterona Max vision 50 mg a 1 comprimido ó a ½ comprimido los 10 primeros días del tratamiento combinado



con la asociación estrógeno – gestágeno. A veces incluso es suficiente la administración exclusiva de dicha asociación. Cuando se practique el tratamiento cíclico combinado han de tenerse en cuenta además las instrucciones y advertencias mencionadas en el prospecto de la asociación estrógeno – gestágeno que se administre con Ciproterona.

Mujeres Postmenopáusicas o Histerectomizadas

Pueden ser tratadas con Ciproterona como única medicación:

Dependiendo de la gravedad de los trastornos, la dosis diaria será de ½ - 1 comprimido de Ciproterona Max vision 50 mg, siguiendo el esquema de 21 días de tratamiento y 7 de pausa.

CONTRAINDICACIONES:

Embarazo y/o lactancia. Hepatopatías agudas y crónicas, ictericia o prurito severo durante algún embarazo anterior, antecedentes de herpes gravídico, síndromes de Dubin - Johnson y de Rotor, tumores hepáticos actuales o ya tratados (en la indicación carcinoma de próstata sólo cuando no sean debidos a metástasis), enfermedades consuntivas (excepto el carcinoma de próstata inoperable), depresiones crónicas graves, procesos tromboembólicos o antecedentes vasculares, anemia de células falciformes, carcinoma mamario, trastornos congénitos o actuales del metabolismo graso.

En el tratamiento de carcinoma de próstata, algunas contraindicaciones como los antecedentes tromboembólicos, la diabetes severa con alteraciones vasculares, así como la anemia de células falciformes podrán ser relativizadas si el balance beneficio-riesgo así lo hiciera aconsejable antes de decidir en cada caso individual sobre el empleo de Ciproterona.

El tratamiento combinado cíclico de algunas manifestaciones de androgenización en la mujer exige tener también en cuenta las contraindicaciones mencionadas en el prospecto de la asociación estrógeno – gestágena que se administre con Ciproterona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

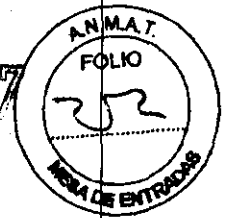
Los pacientes cuya actividad requiera concentración elevada (por ejemplo en el tránsito, como conductor o peatón, o en el manejo de máquinas) deben tener en cuenta que Ciproterona puede producir cansancio y adinamia afectando así la capacidad de concentración.

El consumo de alcohol puede reducir la acción moderadora de Ciproterona sobre el impulso sexual.

Antes de la pubertad no debe administrarse Ciproterona, porque no puede excluirse una influencia negativa sobre el crecimiento longitudinal y el sistema autorregulatorio endócrino todavía no estabilizado.

Hígado: ha sido reportada toxicidad hepática directa, incluyendo ictericia, hepatitis y falla hepática, la cual ha sido fatal en algunos casos, en pacientes tratados con 200-300 mg ciproterona acetato. La mayoría de los casos reportados fueron en hombres con cáncer prostático. La toxicidad es dosis dependiente y se desarrolla usualmente varios meses después de iniciado el tratamiento. Los test de función hepática deben ser realizados antes de

4927



iniciar el tratamiento, regularmente durante el tratamiento y cada vez que aparezcan síntomas o signos sugerentes de la ocurrencia de hepatotoxicidad. Si la hepatotoxicidad es confirmada, ciproterona acetato deberá ser normalmente retirada, a menos que se pueda explicar la hepatotoxicidad por otra causa, por ej. enfermedad metastásica, en cuyo caso ciproterona acetato deberá continuar administrándose sólo si el beneficio percibido supera el riesgo.

Se han observado en raros casos tumores de hígado benignos y en casos aún más raros, tumores malignos del hígado en casos aislados de hemorragia intra-abdominal con peligro la vida, después del uso de esteroides sexuales. Si el paciente presenta severas molestias de abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intra-abdominal, un tumor hepático debe considerarse en el diagnóstico diferencial.

Tromboembolismo: la aparición de eventos tromboembólicos se han reportado en pacientes que utilizan Ciproterona, aunque una relación causal no ha sido establecida. Los pacientes con eventos previos de trombosis/tromboembolismo arterial o venoso (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio), con un historial de accidentes cerebrovasculares o con neoplasias malignas avanzadas tienen un mayor riesgo de presentar nuevos episodios tromboembólicos, y pueden correr riesgo de recurrencia de la enfermedad durante la terapia con Ciproterona. En pacientes con antecedentes de procesos tromboembólicos o que sufren de anemia de células falciformes o diabetes severa con alteraciones vasculares, la relación riesgo/beneficio debe ser considerada cuidadosamente en cada caso individual antes de la prescripción de Ciproterona.

Meningiomas: La aparición de (múltiples) meningiomas se ha reportado en asociación con el uso prolongado (años) de acetato de ciproterona en dosis de 25 mg / día y superiores. Si un paciente tratado con Ciproterona se le diagnostica un meningioma, el tratamiento con Ciproterona debe interrumpirse.

Depresión crónica: Se ha encontrado que algunos pacientes con depresión crónica grave sufren deterioro durante la terapia con ciproterona. Falta de aliento: puede producirse dificultad para respirar. Esto puede ser debido al efecto estimulante de la progesterona de los progestágenos sintéticos en la respiración, que se acompaña de hipocapnia y alcalosis compensatoria, y que no se considera que requieren tratamiento.

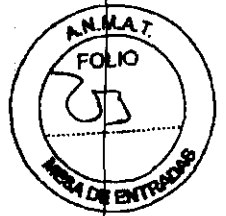
Función de la corteza suprarrenal: Durante el tratamiento la función adrenocortical debe controlarse regularmente, ya que se ha observado supresión.

Diabetes: la ciproterona pueden influir en el metabolismo de los hidratos de carbono. Los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono deben ser examinados cuidadosamente en todos los diabéticos antes y periódicamente durante el tratamiento.

A large, stylized handwritten signature in black ink.

A smaller handwritten signature in black ink.

4927



Hemoglobina: se han encontrado raros casos de anemia hipocrómica durante el tratamiento a largo plazo, y es aconsejable recuento sanguíneo antes y periódicamente durante el tratamiento.

En algunas mujeres, antes de iniciar el tratamiento, debe efectuarse una minuciosa exploración ginecológica (incluidas las mamas y citología cervical). En pacientes en la madurez sexual debe descartarse la presencia de embarazo.

La aparición de una hemorragia ligera anormal durante el tratamiento combinado a lo largo de las tres semanas de toma de la asociación no es motivo para suspender el tratamiento. Únicamente si las hemorragias fueran de mayor intensidad será preciso acudir al médico. Por lo demás, es necesario observar las instrucciones de empleo propias de la asociación estrógeno -gestágeno que se administre con Ciproterona.

Ante cualquier duda debe consultarse con el médico quien dispone de información más detallada.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD.

Los estudios de toxicidad sobre administración repetida de Ciproterona no dieron ningún indicio de riesgos específicos derivados de su empleo.

Estudios experimentales en ratas y perros revelaron efectos del tipo corticoide sobre las glándulas suprarrenales, producidos por dosis altas de Ciproterona, lo que podría indicar efectos similares en humanos cuando se emplea la dosis máxima de 300 mg/día.

No se han realizado ensayos sobre posibles efectos sensibilizantes de Ciproterona.

La inhibición transitoria de la fertilidad en ratas de ambos sexos originada por el tratamiento diario con Ciproterona, no indicó en ningún caso un daño de los espermatozoos o de los ovocitos que pudiera producir malformaciones y/o trastornos de la fertilidad de las crías.

No se realizaron ensayos sobre efectos embriotóxicos o teratogénicos con Ciproterona solo, pero sí en combinación con etinilestradiol. En estas investigaciones no se produjeron efectos con el tratamiento durante la organogénesis fetal antes del desarrollo de los genitales externos, lo que indicaría un potencial efecto teratogénico en humanos. La administración de altas dosis de Ciproterona durante la fase susceptible a hormonas y de diferenciación de los órganos genitales (que comienza aproximadamente hacia los 45 días de la gravidez) podría causar feminización de los fetos masculinos. La observación de niños recién nacidos que fueron expuestos a Ciproterona en el útero no ha revelado ningún signo de feminización. Sin embargo, el embarazo es una contraindicación para el empleo de Ciproterona.

Los ensayos internacionales reconocidos y aceptados de genotoxicidad de primera línea realizados con Ciproterona no arrojaron indicios de actividad genotóxica. Sin embargo, estudios experimentados posteriores han demostrado que Ciproterona podría producir aductos con ADN (e

Handwritten signatures and scribbles at the bottom of the page. On the left, there is a large, stylized signature. On the right, there is another signature and some scribbles.

incrementar la actividad restauradora del ADN) en células hepáticas de ratas y monos, y también en hepatocitos humanos aislados recientemente. Esta formación de aductos del ADN se observó con exposiciones que podrían tener lugar en los regímenes de dosis recomendadas para Ciproterona. Una consecuencia in vivo del tratamiento con Ciproterona en animales fue el aumento de la incidencia de lesiones hepáticas focales, posiblemente preneoplásicas, en las que ratas hembra sufrieron alteración de enzimas celulares.

Se desconoce por ahora la relevancia clínica de tales hallazgos. La actual experiencia clínica no confirma un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la especie humana.

De acuerdo con la información actual, se desconoce el potencial mutagénico relevante en humanos.

Investigaciones sobre tumorigénesis de Ciproterona no han revelado indicio alguno de un potencial tumorigeno específico relacionado con el empleo de la misma. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

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

USO EN LACTANCIA

Se ha demostrado que Ciproterona es excretado en la leche materna, se recomienda que las mujeres que toman este medicamento NO amamanten debido al potencial de reacciones adversas del fármaco para los lactantes

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Diabetes: El requerimiento de antidiabéticos orales o insulina puede cambiar. En altas dosis terapéuticas de 100 mg de ciproterona acetato tres veces al día, el acetato de ciproterona puede inhibir la CYP2C8. Las tiazolidinedionas (por ejemplo, los antidiabéticos pioglitazona y rosiglitazona) son sustratos de CYP2C8 (aumento de los niveles en sangre de estos antidiabéticos, pueden requerir el ajuste de la dosis).

Otras interacciones: no se han realizado estudios clínicos de interacción. Sin embargo, como el acetato de ciproterona se metaboliza por el CYP3A4, se espera que el ketoconazol, itraconazol, ritonavir clotrimazol, y otros inhibidores potentes de CYP3A4 inhiban el metabolismo del acetato de ciproterona. Por otra parte, los inductores de CYP3A4 tales como rifampicina y fenitofina pueden reducir los niveles de acetato de ciproterona.

En base a los estudios de inhibición in vitro, una inhibición de las enzimas del citocromo P450 CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6 es posible a altas dosis de acetato de Ciproterona, de 100 mg tres veces al día.

El riesgo de miopatía asociada a estatinas o rabdomiólisis puede aumentar cuando los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que se metabolizan principalmente por el CYP3A4 se administran conjuntamente con

4927



una alta dosis terapéuticas de acetato de ciproterona, ya que comparten la misma vía metabólica.

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y USO DE MAQUINARIA: fatiga y cansancio son comunes. Los pacientes deben ser advertidos sobre esto y si se encuentran afectados, no deben conducir o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS:

En el hombre se va reduciendo paulatinamente la capacidad de fecundación en el curso de las primeras semanas de medicación con Ciproterona. Concluido el tratamiento se restablece la situación inicial al cabo de unos meses.

En ocasiones se observa ginecomastia en pacientes de sexo masculino, a veces asociada con hipersensibilidad mamilar al tacto. Estas manifestaciones por lo general remiten al suspender el tratamiento.

En las mujeres sometidas a tratamiento combinado se inhibe la ovulación, produciéndose esterilidad. Puede producir tensión mamaria.

En tratamientos con dosis elevadas de Ciproterona se han informado casos aislados, ocasionalmente graves, de trastornos de la función hepática.

En cualquier tipo de paciente puede presentarse cansancio, adinamia, desasosiego pasajero o estados depresivos.

También son posibles variaciones de peso.

Las siguientes incidencias aproximadas fueron estimadas a partir de informes publicados de una serie de pequeños ensayos clínicos e informes espontáneos:

- Muy frecuentes: incidencia $\geq 1:10$.
- Común: incidencia $< 1:10$ pero $\geq 1:100$
- Poco frecuentes: incidencia $< 1:100$ pero $\geq 1:1000$
- Raros: incidencia $< 1:1000$ pero $\geq 1:10,000$
- Muy raras: incidencia $< 1:10,000$

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (ejemplo: quistes y pólipos) : la aparición de (múltiples) meningiomas se ha reportado en asociación con el uso prolongado plazo (años) de acetato de ciproterona en dosis de 25 mg / día y superiores.

Sangre y sistema linfático: anemia hipocrómica se ha encontrado raramente durante el tratamiento a largo plazo.

Trastornos del sistema inmunológico: En raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir y muy raramente se pueden producir erupciones.

Trastornos endocrinos: Supresión de la función corticosuprarrenal se ha observado.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Durante el tratamiento a largo plazo, cambios en el peso corporal (aumento de peso, principalmente en asociación con retención de líquidos) han sido reportados comúnmente.

Trastornos psiquiátricos: estados de ánimo depresivos e inquietud (temporal) se presenta comúnmente.

A large, stylized handwritten signature in black ink, located at the bottom left of the page.

A smaller handwritten signature in black ink, located at the bottom right of the page.

4927



Trastornos vasculares: La aparición de eventos tromboembólicos se ha informado en pacientes tratados con acetato de ciproterona, aunque una relación causal no ha sido establecida.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea puede ocurrir.

Trastornos hepato-biliares: toxicidad directa hepática, incluyendo ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, que ha sido fatal en algunos casos, se ha informado en pacientes tratados con 200-300 mg de acetato de ciproterona. En raros casos tumores benignos y en casos aún más raros los tumores malignos del hígado, en casos aislados de hemorragia intra-abdominal con peligro la vida se han observado después del uso de esteroides sexuales.

Piel y del tejido subcutáneo: reducción de la producción de sebo con la consecuente a la sequedad de la piel y mejora del acné vulgar existente se ha informado, así como, reducción del crecimiento de vello corporal, aumento en el crecimiento del cabello, decoloración de color del pelo y crecimiento del vello púbico de manera femenina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Al igual que con otros tratamientos antiandrogénicos, la privación de andrógenos a largo plazo puede, en raras ocasiones, llevar a la osteoporosis.

Trastornos del aparato reproductor:

Inhibición del deseo sexual y la potencia: En el tratamiento con Ciproterona, se produce muy comúnmente reducción del impulso sexual y la potencia e inhibición de la función gonadal. Estos cambios son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Inhibición de la espermatogénesis: El conteo de espermatozoides y el volumen de la eyaculación son con muy frecuentemente reducidos, la infertilidad es habitual, y puede haber azoospermia después de 8 semanas. Suele haber atrofia leve de los túbulos seminíferos. Los exámenes de seguimiento han demostrado que estos cambios son reversibles, la espermatogénesis suele volver a su estado anterior luego de 3-5 meses después de dejar el tratamiento con ciproterona, o en algunos usuarios, hasta 20 meses después. Si la espermatogénesis puede recuperarse, incluso después de un tratamiento muy largo no se conoce todavía. Hay pruebas de que espermatozoides anormales que podrían dar lugar a embriones malformados se producen durante el tratamiento con Ciproterona

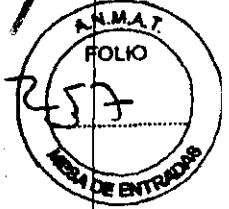
Ginecomastia: Comúnmente, Ciproterona puede dar lugar a ginecomastia (a veces combinada con sensibilidad mamilar al tacto) que por lo general desaparece después del retiro del medicamento. En casos raros, galactorrea y tendencia a la aparición de nódulos benignos se han reportado. La mayoría de los síntomas desaparecen después de la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis.

Trastornos generales y en el lugar de administración: Los sofocos, la sudoración, fatiga y cansancio son comunes

SOBREDOSIFICACION:

No se reportaron hasta el momento sobredosis agudas en humanos.

4927



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con un Centro de Intoxicaciones:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel (011) 4962 - 6666 ó 4962 - 2247

Hospital "A. Posadas", Teléfono (011) 4658 - 7777

PRESENTACION:

Comprimidos 50 mg: en envases conteniendo 10, 20, 30, 100, 250, 500 y 1000 siendo los cuatro últimos para uso hospitalario exclusivo.

Comprimidos 100 mg: en envases conteniendo 10, 20, 30, 100, 250, 500 y 1000 siendo los cuatro últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15 y 30 °C).

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°**

MAX VISION S.R.L.

Constitución 3582 – C1254ABJ - Capital Federal

Directora Técnica: Susana L. Preger - Farmacéutica

FECHA ULTIMA REVISION / /

MAX VISION S.R.L.
SUSANA L. PREGER
FARMACÉUTICA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018608-08-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4927 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MAX VISION SRL, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CIPROTERONA MAX VISION

Nombre/s genérico/s: CIPROTERONA ACETATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43 AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS (1).

Nombre Comercial: CIPROTERONA MAX VISION.



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

Clasificación ATC: G03H A01.

Indicación/es autorizada/s: EN EL HOMBRE: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA; DESVIACIONES SEXUALES, PUBERTAD PRECOZ. EN LA MUJER: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE ANDROGENIZACIÓN DE GRADO SEVERO ANTE EL FRACASO DE OTRAS TERAPEUTICAS, HIRSUTISMO GRAVE, ALOPECÍA ANDROGÉNICA, ACNE Y SEBORREA.

Concentración/es: 50.00 MG de ACETATO DE CIPROTERONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ACETATO DE CIPROTERONA 50.00 MG. Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.25 MG, LACTOSA 158.75 MG, TALCO 1.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 15.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 24.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS (2).

Nombre Comercial: CIPROTERONA MAX VISION.

Clasificación ATC: G03H A01.

Indicación/es autorizada/s: EN EL HOMBRE: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA; DESVIACIONES SEXUALES, PUBERTAD PRECOZ. EN LA MUJER: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE ANDROGENIZACIÓN DE GRADO SEVERO ANTE EL FRACASO DE OTRAS TERAPEUTICAS, HIRSUTISMO GRAVE, ALOPECÍA ANDROGÉNICA, ACNE Y SEBORREA.

Concentración/es: 100.00 MG de ACETATO DE CIPROTERONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ACETATO DE CIPROTERONA 100.00 MG. Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 MG, LACTOSA 317.50 MG, TALCO 2.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 30.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 48.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

5
H



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

Presentación: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 100, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS. SIENDO LOS 4 ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MAX VISION SRL el Certificado N° **55737**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **30 AGO 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4927

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.