

Mileva 35[®]

Acetato de Ciproterona - Etinilestradiol

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta



Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: **Núcleo:** acetato de ciproterona 2,00 mg; etinilestradiol 0,035 mg. **Exc.:** almidón de maíz 18,62 mg; colorante amarillo oca 0,38 mg; polivinilpirrolidona 2,16 mg; lactosa hidratada 41,505 mg; estearato de magnesio 0,300 mg. **Cubierta:** laca incolora acuosa 0,35 mg.

Léase con atención antes de comenzar con el tratamiento.

Acción terapéutica:

Antandrogénica, estrógena.

El acetato de ciproterona inhibe la acción de los andrógenos, hormonas masculinas que también son producidas en el organismo femenino. Con ello, se hace posible el tratamiento de enfermedades causadas por una producción excesiva de andrógenos o una hipersensibilidad frente a estas hormonas.

El tratamiento disminuye la excesiva secreción de las glándulas sebáceas, uno de los factores determinantes del acné y de la seborrea. Con ello se consigue, generalmente después de 3-4 meses de tratamiento, la curación de las eflorescencias existentes. El exceso de grasa en la piel y pelo suele desaparecer antes, y también disminuye la caída del cabello que acompaña a la seborrea. El empleo de *Mileva 35[®]* está indicado también en los casos de hirsutismo leve, especialmente en el facial.

El acetato de ciproterona, además del efecto antiandrogénico descrito, posee un marcado efecto gestágeno, por lo que administrado aisladamente ocasiona trastornos en el ciclo menstrual, que no se producen durante el tratamiento de medicamentos que contengan la asociación de acetato de ciproterona y etinilestradiol. La administración de *Mileva 35[®]* debe efectuarse en forma cíclica, de acuerdo a las instrucciones, para que el ciclo transcurra normalmente.

Durante el tratamiento, se inhibe la ovulación y además se mantiene elevada la viscosidad del moco cervical, lo que dificulta el ascenso de los espermatozoides. De este modo, *Mileva 35[®]*, ofrece de manera múltiple protección frente a embarazos.

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de casos leves de hirsutismo, especialmente en el hirsutismo facial leve. En esta indicación no cabe esperar mejoría hasta pasados varios meses de tratamiento. Anticoncepción en pacientes con las manifestaciones de androgenización antes señaladas.

Características farmacológicas / propiedades:

Propiedades farmacodinámicas.

La ciproterona acetato, inhibe la influencia de los andrógenos, que también son producidos en el organismo de la mujer. Por ello permite tratar patologías cuya causa es un incremento en la producción de andrógenos o una sensibilidad acusada a estos hormonas.

Durante la administración de *Mileva 35[®]*, se reduce la hiperfunción de las glándulas sebáceas, que desempeña un importante papel en el desarrollo del acné, lo que conduce a la curación, usualmente tras 3-4 meses de tratamiento, de las eflorescencias acnéicas existentes. El exceso de grasa de la piel y el cabello suele desaparecer antes. El tratamiento con *Mileva 35[®]* está indicado para mujeres en edad fértil, con manifestaciones de hirsutismo de grado moderado, en particular con ligero incremento de vello facial, aunque los resultados no se evidencian hasta después de varios meses de empleo.

Además del efecto antiandrogénico descrito, ciproterona acetato ejerce una pronunciada acción progestagénica. Por lo que si se administra sola, produciría alteraciones del ciclo menstrual que se eviten mediante la combinación con el etinilestradiol presente en el preparado. Esto es cierto en tanto que se tome *Mileva 35[®]* cíclicamente, siguiendo las instrucciones de empleo. La acción anticonceptiva de *Mileva 35[®]*, se basa en la interacción de mecanismos centrales y periféricos, siendo los más importantes la inhibición de la ovulación y los cambios en el mucus cervical. Además, el endometrio ofrece condiciones extremadamente desfavorables para la nidación debido a los cambios morfológicos y enzimáticos.

Propiedades farmacocinéticas

~ *Ciproterona acetato:* tras la administración oral, ciproterona acetato se ab-

sorbe completamente en un amplio rango de dosis. La ingestión de ciproterona acetato 2,000 mg y etinilestradiol 0,035 mg produce un máximo nivel sérico de aproximadamente 15 ng de ciproterona acetato/ml, a las 1,6 horas. A continuación los niveles descienden en dos fases de eliminación, caracterizadas por vidas medias de 0,8 horas y 2,3 días. El aclaramiento total de ciproterona acetato del suero fue de 3,6 ml/min/Kg. Ciproterona acetato se metaboliza por varias vías que incluyen hidroxilaciones y conjugaciones. El principal metabolito hallado en el plasma humano es el 15b - hidroxiderivado.

La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos, en una proporción orina / bilis de aproximadamente 3:7. Una cierta cantidad se excreta intacta con la bilis. Se ha observado que la excreción renal y biliar se produce con una vida media de 1,9 días. Los metabolitos del plasma se eliminaron con parecida velocidad (vida media de aproximadamente 1,7 días). Ciproterona acetato se une casi exclusivamente a la albúmina plasmática. Sólo el 3,5-4,0%, aproximadamente de los niveles totales de sustancia se halla libre. Como la unión a proteínas plasmáticas es inespecífica, las variaciones de la concentración plasmática de SHBG (sex hormone binding globulin; globulina transportadora de hormonas sexuales) no afectan la farmacocinética de ciproterona acetato.

Debido a la larga vida media de la fase terminal de eliminación del plasma (suero) y a la dosis diaria, ciproterona acetato se acumula durante el ciclo de tratamiento. Los máximos niveles plasmáticos medios del producto aumentan desde 15 ng/ml (día 1^o) a 21 ng/ml y 24 ng/ml al final de los ciclos 1^o y 3^o respectivamente. Las áreas bajo las curvas de concentración versus tiempo se incrementaron por un factor de 2,2 (final del 1^o ciclo) y de 2,4 (final del 3^o ciclo). Se alcanzaron condiciones de equilibrio después de aproximadamente 10 días. Durante tratamientos de larga duración ciproterona acetato se acumula, respecto a los primeros ciclos de tratamiento, por un factor de 2.

La biodisponibilidad absoluta de ciproterona acetato es casi completa (88% de la dosis). La biodisponibilidad relativa de ciproterona acetato a partir de Ciproterona acetato 2,000 mg y etinilestradiol 0,035 mg fue de 109% comparada con la de una suspensión acuosa microcristalina.

Etinilestradiol: el etinilestradiol es rápida y completamente absorbido tras la administración oral. Después de la ingestión de ciproterona acetato 2,000 mg y etinilestradiol 0,035 mg, se alcanzaron los máximos niveles plasmáticos, de aproximadamente 80 pg/ml, a las 1,7 horas. Seguidamente descendieron en forma bifásica con vidas medias descienden de 1-2 horas y aproximadamente 20 horas respectivamente. Por razones analíticas estos parámetros sólo pueden calcularse para dosis altas. Para el etinilestradiol se halló un volumen aparente de distribución de aproximadamente 5 l/Kg y una tasa de aclaramiento metabólico del plasma de aproximadamente 5 ml/min/Kg.

El etinilestradiol se une a la proteína sérica en gran proporción, pero de modo inespecífico; el 2% de la concentración total se halla libre. Durante la absorción y primer paso hepático el etinilestradiol se metaboliza, dando lugar a una biodisponibilidad absoluta reducida y variable tras la administración oral. No se excreta sustancia intacta. Los metabolitos de etinilestradiol se excretan en una proporción de orina / bilis de 4:6, con una vida media de 1 día aproximadamente.

Debido a la vida media de la fase terminal de eliminación del plasma y a la dosis diaria, se alcanzan niveles plasmáticos de equilibrio después de 3-4 días y éstos son superiores en un 30-40% a los resultados de una dosis única. La biodisponibilidad relativa (referencia: suspensión acuosa microcristalina) de etinilestradiol a partir de ciproterona acetato 2,000 mg y etinilestradiol 0,035 mg fue casi completa.

La disponibilidad sistémica de etinilestradiol puede afectarse en ambas direcciones por otros fármacos. No existe, sin embargo, interacción alguna con altas dosis de vitamina C. Etinilestradiol, en empleo continuo, induce la síntesis hepática de SHBG y CBG (corticoid binding globuline; globulina transportadora de corticoides). Sin embargo el grado de inducción de SHBG depende de la estructura química y dosis del progestágeno coadministrado. Durante el tratamiento con ciproterona acetato 2,000 mg y etinilestradiol 0,035 mg las concentraciones séricas de SHBG aumentaron, desde aproximadamente 100

nmol/l a 300 nmol/l, y las CBG, de 50 mg/ml a 95 mg/ml.

Posología y administración:

Modo de administración.

Antes de iniciar el tratamiento con *Mileva 35®*, se deberá efectuar un reconocimiento general, exploración ginecológica (incluyendo mamas y citología cervical) y una detallada anamnesis familiar.

Además se deben descartar trastornos de la coagulación, cuando se hayan presentado en familiares, durante la juventud, enfermedades tromboembólicas (por ejemplo: trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, infarto de miocardiaco).

- Previamente a su utilización debe descartarse la presencia de embarazo.
- En tratamientos prolongados, es conveniente efectuar controles cada 6 meses.

~ Inicio del tratamiento.

El tratamiento se inicia el primer día del ciclo (primer día de menstruación).

~ Modo de empleo del envase calendario.

Extraer el primer comprimido de una de las casillas marcadas con el día de la semana que corresponda al inicio del tratamiento (por ejemplo: "Lun" para lunes). A partir de ese momento debe ingerir cada día un comprimido durante 21 días consecutivos siguiendo la dirección de las flechas en el envase, hasta terminarlo. Luego de haber tomado los 21 comprimidos se debe efectuar una pausa de 7 días, durante la cual a los 2-4 días de la última toma, se presentará una hemorragia similar a la menstrual.

La toma diaria se debe efectuar en una hora elegida, preferentemente después del desayuno o de la cena, tratando de respetarla todos los días dado que lo importante es hacerlo más o menos a la misma hora.

~ Continuación del tratamiento.

Luego de la pausa de 7 días, al día octavo se continúa con el inicio de un nuevo envase, independientemente de que la hemorragia haya cesado, como suele ocurrir generalmente, o persista todavía.

El esquema de tratamiento es el siguiente: 3 semanas de tratamiento y 1 semana de descanso. La toma de todos los envases siguientes se inicia siempre el mismo día que el primero.

Observaciones:

Vómitos, diarrea, errores en la toma, trastornos metabólicos individuales muy poco frecuentes o la toma simultánea prolongada de ciertos medicamentos, pueden influir desfavorablemente sobre la capacidad anticonceptiva. Si se encuentran en alguna de estas situaciones consulte inmediatamente con su médico.

Duración del tratamiento:

Depende del cuadro clínico, pero generalmente es de varios meses.

Se recomienda, que una vez que hayan remitido los síntomas, se prolongue el tratamiento durante 3 ó 4 ciclos por lo menos. Si aparecen recidivos, al cabo de varias semanas o meses de haber terminado el tratamiento, no existen inconvenientes en volver a administrar *Mileva 35®*.

Comportamiento ante:

1-**Hemorragia intermenstrual:** No se debe suspender el tratamiento. Por lo general, las hemorragias intermenstruales de poca intensidad (manchado o "spotting") cesan espontáneamente. Si persistiera deberá realizarse un examen ginecológico. Esto último es válido también para aquellos casos en los que el sangrado irregular se presente en varios ciclos consecutivos o que se manifieste por primera vez luego del empleo prolongado del producto.

2-**Ausencia de hemorragia:** si durante los 7 días de descanso, excepcionalmente no aparece hemorragia, no debe continuarse el tratamiento sin consultar antes con el médico.

3-**Toma irregular (olvido de la toma diaria):** ante el olvido de la toma del comprimido es posible tomarlo dentro de las 12 hs. siguientes a la hora de la toma habitual. En caso de que se haya sobrepasado ese tiempo, es decir más de 12 hs., como también en casos en donde aparezcan vómitos o diarrea, se seguirá con la toma diaria de comprimidos como de costumbre, para tratar de evitar en este ciclo una hemorragia por privación prematura. Pero, en este último caso, es decir cuando transcurrieron más de 12 horas de olvido, para tratar de evitar un posible embarazo deberán emplearse adicionalmente medidas anticonceptivas no hormonales (de barrera) hasta que se termine el envase.

La hemorragia se presenta durante la semana de descanso que sigue a los 21 días de la toma. Si la hemorragia falta después de un ciclo de toma irregular, no debe continuarse el tratamiento hasta haber consultado al médico.

Contraindicaciones:

Embarazo y período de lactancia.

Trastornos graves de la función hepática, antecedentes de ictericia gravídica esencial o prurito severo del embarazo, Síndrome de Rotor, Síndrome de Dubin-Johnson, tumores hepáticos (actuales o antecedentes de los mismos), procesos tromboembólicos arteriales o venosos, antecedentes de los mismos así como estados que aumenten la tendencia a tales enfermedades (por ejem-

plo: ciertas enfermedades cardíacas, trastornos del sistema de la coagulación con tendencia a trombosis), anemia de células falciformes, carcinoma de endometrio o de mama actuales o tratados anteriormente, diabetes severa con alteraciones vasculares, trastornos del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes gravídico, antecedentes de agravación de una aterosclerosis durante un embarazo.

Deberá informar a su médico si:

- **Padece alguna de las enfermedades que se detallan a continuación:** diabetes, hipertensión arterial, aterosclerosis, várices, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania, corea menor. En todos estos casos, así como también cuando existan antecedentes de flebitis o tendencia a diabetes, debe tomarse *Mileva 35®* sólo bajo supervisión médica.
 - Si ha padecido o padece alguna de las enfermedades enumeradas en las contraindicaciones.
 - Si está ingiriendo otros medicamentos, como por ejemplo: barbitúricos, fenilbutazona, hidantoínas, rifampicina, ampicilina, debido a que pueden reducir la eficacia de *Mileva 35®*. También pueden modificarse los requerimientos de antidiabéticos orales o insulina.
- ### **Causas por las cuales la medicación debe ser suspendida:**
- Dolor de cabeza semejante a una jaqueca o cefaleas frecuentes de intensidad no habitual.
 - Trastornos repentinos de la percepción de la visión y la audición.
 - Signos de tromboflebitis o tromboembolias, tales como: dolor e hinchazón de piernas, dolor punzante al respirar o tos de origen desconocido y dolor o constricción del tórax.
 - Intervenciones quirúrgicas planeadas (6 semanas antes de la fecha prevista).
 - Inmovilidad, causada por accidentes.
 - Ictericia y hepatitis.
 - Prurito generalizado.
 - Aumento de los ataques epilépticos.
 - Embarazo.
 - Aumento de la presión arterial.

Advertencias:

La administración de asociaciones de estrógenos-gestágenos produce un aumento del riesgo de sufrir enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales. En referencia a la trombosis arterial, aumenta más aún el riesgo relativo cuando se conjugan ciertos factores como son: consumo intenso de cigarrillos, edad avanzada y tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

En medicamentos que contienen glibenclámina / etinilestradiol, se han observado en casos aislados alteraciones hepáticas benignas y más raramente malignas, que pueden ocasionar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro de la vida de la paciente. Es por ese motivo, que se debe informar al médico la presencia de trastornos epigástricos desacomodados que por sí solos no desaparezcan.

Interacciones:

Los inductores enzimáticos, tales como barbitúricos, hidantoínas, fenilbutazona o rifampicina, pueden afectar negativamente la acción de este preparado. Se ha observado una reducción de la concentración hemática de la sustancia en caso de administración simultánea de algunos antibióticos (por ejemplo ampicilina) probablemente debida a alteraciones de la flora intestinal.

Como resultado del efecto del preparado sobre la tolerancia a la glucosa, puede precipitarse un cambio en la cantidad requerida de antidiabéticos orales o de insulina en pacientes con diabetes mellitus.

Presentación:

Envase conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente; desde 15 °C hasta 30 °C.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4821-6666 / 2247

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

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Esp. Med. aut. por el Ministerio de Salud

Certificado Nº 50.901

Laboratorio Eleo S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353, CABA.

D.T.: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

Elaborado en Av. J. B. Justo 7669, CABA.

Última revisión: Junio / 2003

500316-00 1-pm-b