



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

DISPOSICIÓN N° 5159

BUENOS AIRES, 15 AGO 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001048-13-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN N° 5159

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

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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 el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N° 5159

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ACETATO DE NOMEGESTROL ESTRADIOL ORGANON y nombre/s genérico/s ACETATO DE NOMEGESTROL - ESTRADIOL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - 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 3º - 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 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,



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

DISPOSICIÓN N° 5 1 5 9

CERTIFICADO N°.....”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese 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°:1-0047-0000-001048-13-1

DISPOSICIÓN N°: 5 1 5 9


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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN

ANMAT N°: 5159

Nombre comercial: ACETATO DE NOMEGESTROL ESTRADIOL ORGANON

Nombre/s genérico/s: ACETATO DE NOMEGESTROL – ESTRADIOL.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:

IRLANDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ORGANON
(IRELAND) LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DRYNAM ROAD, SWORDS,
DUBLIN, IRLANDA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EZPELETA 1277/79
MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo del producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
INGLATERRA.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.



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

5 1 5 9

Nombre Comercial: ACETATO DE NOMEGESTROL ESTRADIOL ORGANON.

Clasificación ATC: G03AA14.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción oral.

Concentración/es: 1.55 mg de ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO), 2.5 mg de ACETATO DE NOMEGESTROL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Cada comprimido recubierto activo blanco contiene:

Genérico/s: ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO) 1.55 mg, ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.70 mg, TALCO 0.94 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.40 mg, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 14 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 57.71 mg, CROSPVIDONA 2.4 mg, POLIVINIL ALCOHOL 0.64 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0.44 mg, MACROGOL 3350(POLIETILENGLICOL) 0.32 mg.

Cada comprimido recubierto inactivo amarillo contiene:

Genérico/s: ---

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.70 mg, TALCO 1.06 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.56 mg, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 14 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 61.76 mg, CROSPVIDONA 2.40 mg, OXIDO FERRICO AMARILLO 0.016 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.00024 mg, POLIVINIL ALCOHOL 0.96 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0.44 mg, MACROGOL 3350 (POLIETILENGLICOL) 0.48 mg.



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

5 1 5 9

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTERS CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS BLANCOS Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS AMARILLOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTERS CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS BLANCOS Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS AMARILLOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO REQUIERE CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

8. País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
IRLANDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ORGANON (IRELAND) LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DRYNAM ROAD, SWORDS, DUBLIN, IRLANDA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EZPELETA 1277/79, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



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

País de consumo del producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92:

INGLATERRA

DISPOSICIÓN Nº: 5159

Orsingher

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

↙

S



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/ AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5159

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsingher'.

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



5159

PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE SECUNDARIO
ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
 Comprimidos Recubiertos
 Contenido: 28 comprimidos recubiertos*

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido		
Ingredientes activos	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg	14.00 mg
Crospovidona	2.40 mg	2.40 mg
Talco	0.70 mg	0.70 mg
Estearato de magnesio	0.70 mg	0.70 mg
Silice coloidal anhidra	0.44 mg	0.44 mg
Lactosa monohidrato	57.71 mg	61.76 mg
Recubierta del comprimido		
Ingredientes	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Óxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Óxido férrico negro	-	0.00024 mg

* Equivalente a 1.50 mg de estradiol

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
 Dr. Angel M. Sacramone
 Director Técnico

RECEIVED ARGENTINA
 MEJOR TOR M. C. RADO
 (FOLIO 45)

5159



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

Organon (Ireland) Ltd.,

Dynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

Importado y Comercializado por:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Ezpeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.

Argentina

Lote N°:

Vencimiento:

*** Mismo rótulo para envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos (3 x 28).**

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. RECTOR H. CASANO
APODERADO

5159



PROYECTO DE RÓTULOS: BLISTER

ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
Comprimidos recubiertos

Lote N°:

Vencimiento:

[Espacio para colocar la etiqueta del día de la semana que declara]
"Coloque aquí la etiqueta del día de la semana"

[Numeración del día para cada comprimido]

Inicio, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.

[Flechas que indican la secuencia de los comprimidos]



Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO



PROYECTO DE RÓTULOS: ETIQUETAS DE DÍAS DE LA SEMANA

Hoja de etiquetas de días de la semana

Elija la etiqueta de días de la semana que comience con su día de inicio.

Coloque la etiqueta en el blister, encima de las palabras "Coloque aquí la etiqueta del día de la semana".

DOM	LUN	MAR	MIÉ	JUE	VIE	SÁB
LUN	MAR	MIÉ	JUE	VIE	SÁB	DOM
MAR	MIÉ	JUE	VIE	SÁB	DOM	LUN
MIÉ	JUE	VIE	SÁB	DOM	LUN	MAR
JUE	VIE	SÁB	DOM	LUN	MAR	MIÉ
VIE	SÁB	DOM	LUN	MAR	MIÉ	JUE
SÁB	DOM	LUN	MAR	MIÉ	JUE	VIE

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Speramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASANOVA
APODERADO

5159



PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE SECUNDARIO
ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
 Comprimidos Recubiertos
 Contenido: 28 comprimidos recubiertos*

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido		
Ingredientes activos	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg	14.00 mg
Crospovidona	2.40 mg	2.40 mg
Talco	0.70 mg	0.70 mg
Estearato de magnesio	0.70 mg	0.70 mg
Sílice coloidal anhidra	0.44 mg	0.44 mg
Lactosa monohidrato	57.71 mg	61.76 mg
Recubierta del comprimido		
Ingredientes	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Oxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Oxido férrico negro	-	0.00024 mg

* Equivalente a 1.50 mg de estradiol

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
 Dr. Angel M. Sacramone
 Director Técnico

1

REPUBLICA ARGENTINA
 Dr. HE...
 PROBEN...
 A.D.I.P.C.

5 1 5 9



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

Organon (Ireland) Ltd.,

Dynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

Importado y Comercializado por:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Ezpeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.

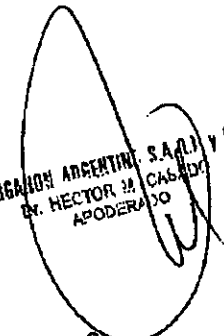
Argentina

Lote N°:

Vencimiento:

*** Mismo rótulo para envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos (3 x 28).**


Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico


ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR H. CASADOR
APODERADO
2

5159

PROYECTO DE RÓTULOS: BLISTER

ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
Comprimidos recubiertos

Lote N°:

Vencimiento:

[Espacio para colocar la etiqueta del día de la semana que declara]
"Coloque aquí la etiqueta del día de la semana"

[Numeración del día para cada comprimido]

Inicio, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.

[Flechas que indican la secuencia de los comprimidos]



Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASANO
APODERADO

3

PROYECTO DE RÓTULOS: ETIQUETAS DE DÍAS DE LA SEMANA

Hoja de etiquetas de días de la semana

Elija la etiqueta de días de la semana que comience con su día de inicio.

Coloque la etiqueta en el blister, encima de las palabras "Coloque aquí la etiqueta del día de la semana".

DOM	LUN	MAR	MIÉ	JUE	VIE	SÁB
LUN	MAR	MIÉ	JUE	VIE	SÁB	DOM
MAR	MIÉ	JUE	VIE	SÁB	DOM	LUN
MIÉ	JUE	VIE	SÁB	DOM	LUN	MAR
JUE	VIE	SÁB	DOM	LUN	MAR	MIÉ
VIE	SÁB	DOM	LUN	MAR	MIÉ	JUE
SÁB	DOM	LUN	MAR	MIÉ	JUE	VIE

Organon Argentina S.A. (S.A.) y C.
 Dr. Angel A. Sacramone
 Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. y C.
 Dr. HECTOR M. CASADO
 APODERADO



5 1 5 9

PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE SECUNDARIO
ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg

Comprimidos Recubiertos

Contenido: 28 comprimidos recubiertos*

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido		
Ingredientes activos	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg	14.00 mg
Crospovidona	2.40 mg	2.40 mg
Talco	0.70 mg	0.70 mg
Estearato de magnesio	0.70 mg	0.70 mg
Sílice coloidal anhidra	0.44 mg	0.44 mg
Lactosa monohidrato	57.71 mg	61.76 mg
Recubierta del comprimido		
Ingredientes	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Óxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Óxido férrico negro	-	0.00024 mg

* Equivalente a 1.50 mg de estradiol

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.
Dr. HECTOR M. CASADO
AFIDELADO



5159

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

Organon (Ireland) Ltd.,

Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

Importado y Comercializado por:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.


Ezpeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.

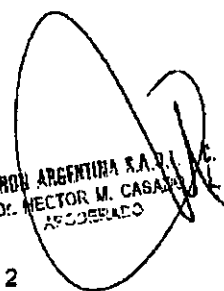
Argentina

Lote N°:

Vencimiento:

*** Mismo rótulo para envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos (3 x 28).**


Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico


ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASARÓ
AFIDUADO
2

5159

PROYECTO DE PROSPECTO
ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido		
Ingredientes activos	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg	14.00 mg
Crospovidona	2.40 mg	2.40 mg
Talco	0.70 mg	0.70 mg
Estearato de magnesio	0.70 mg	0.70 mg
Sílice coloidal anhidra	0.44 mg	0.44 mg
Lactosa monohidrato	57.71 mg	61.76 mg
Recubierta del comprimido		
Ingredientes	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Óxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Óxido férrico negro	-	0.00024 mg

* Equivalente a 1.50 mg de estradiol

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CRESADO
APODERADO

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio. Grupo farmacoterapéutico: *Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14.*

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es 17 β -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17 β -estradiol humano endógeno.

El efecto anticonceptivo de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un periodo de hasta 13 ciclos consecutivos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de drospirenona y 30 μ g de etinilestradiol (pauta de 21/7).

En el grupo tratado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación).

En el estudio clínico realizado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03)

Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97)

En el estudio clínico realizado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel A. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASARDO
APODERADO

Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18)

Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08)

En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. Después de interrumpir la administración de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en Propiedades Farmacocinéticas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Acetato de nomegestrol

Absorción

El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente.

Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/mL, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución

El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 L.

Biotransformación

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel W. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución el CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos.

El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

Linealidad

Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas).

Condiciones en el estado estacionario

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG. El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/mL, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/mL.

Interacciones entre fármacos

El acetato de nomegestrol no causa, *in vitro*, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradiol

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
AFODERADO

Absorción

El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

Biotransformación

El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

Eliminación

El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de $3,6 \pm 1,5$ h, después de la administración por vía intravenosa.

Condiciones en el estado estacionario

Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/mL y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.
 Dr. Angel M. Sacramone
 Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
 Dr. HECTOR M. CASADO
 APODERADO

pg/mL y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en adolescentes posmenárgicas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

Efecto de la insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos

No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en los grupos étnicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fototoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. RICARDO M. CASADO
PROBADO

No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción hormonal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Un comprimido debe tomarse a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación retirada comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver "Control del ciclo" en Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroides podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver Contraindicaciones).

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel H. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. y C.
Dr. HECTOR M. CASABLANCA
APODERADO

5 1 5 9

Forma de administración

Vía oral.

Cómo tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan adhesivos marcados con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir el adhesivo que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blister.

Cómo empezar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debería empezar a tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (Intra Uterine System, IUS) medicado con hormona

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe empezarse al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe comenzarse en el día de su

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. NECTOR M. PASADO
8

extracción. Si se cambia desde un inyectable, Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo.

No obstante, si ha tenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación.

Para las mujeres que están lactando, ver sección "Fertilidad, Embarazo y Lactancia".

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos blancos activos olvidados:

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

• Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido blanco activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CAGLIARI
ASOCIADO

• Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un preservativo. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvide tomar y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO
10

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un periodo de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Olvido de comprimidos amarillos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, deberán desecharse los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

Consejo en caso de molestias digestivas

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase.

Cómo cambiar los periodos o cómo retrasar un periodo

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
DR. H. CASARDO
AUTORIZADO

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blister de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

Los AOC no deberán utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen 17 β -estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), como por ejemplo:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
 - hipertensión grave;
 - dislipoproteinemia grave.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Aníbal M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. Hector M. Casado
APODERADO

- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si está presente alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada mujer en concreto, y se deberán tratar con ella antes de que decida empezar a utilizar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON contiene 17 β -estradiol.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Trastornos circulatorios

- El uso de cualquier AOC (incluido Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso. El aumento de

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Aníbal M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez.

- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos.

Se desconoce cómo Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.

- En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

- En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional.

No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.

- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diploplia; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

- El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C. ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.

 Dr. Aníbal M. Sacramone Dr. Aníbal M. Sacramone

 Director Técnico Director Técnico

uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la removilización completa.

Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
- No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:
 - Al aumentar la edad.
 - Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.
 - Con la dislipoproteinemia.
 - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
 - Con la hipertensión.
 - Con la migraña.
 - Con las cardiopatías valvulares.
 - Con la fibrilación auricular.
 - Con los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia" para información sobre "Embarazo y lactancia").

Orgánon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR A. CASADO
15 DE ABRIL

• Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores

• En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

• Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.

• En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel A. Sacramento
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. RICARDO M. CASADO
AFIDEBERADO

- En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras patologías

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.
- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor.
- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol).

Organización Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Aníbal M. Sacramone
Director Técnico

ORGANIZACIÓN ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HÉCTOR M. CASADO
ARODERADO

Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.

- El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.
- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Los pacientes con Intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección "Contraindicaciones") y las advertencias (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

Se debe advertir a las pacientes de que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver "Posología y forma de administración"), trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos (ver sección "Posología y forma de administración") o el uso de medicamentos concomitantes (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo

Orgánon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CAJAZO
APODERADO
18

Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y sufrieron una hemorragia intraciclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse las causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado.

La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estaban embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay metrorragia de privación y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Población pediátrica

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel A. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Se desconoce si la cantidad de estradiol en Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver "Propiedades farmacocinéticas").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo.

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxocarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar al metabolismo hepático.

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción.

En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el AUC_(0-∞) del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el AUC_(0-último) del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del AUC_(0-∞) (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil.

Organon Argentina S.A.O.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. N. y C.
Dr. H. CASARIN
DIRECTOR



Efectos de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse una atención especial a la interacción con la lamotrigina.

Análisis de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, como los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lípido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios se mantienen dentro de los límites de la normalidad del laboratorio.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratógico cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sobre el feto o el recién nacido.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. VICTOR M. CASADO
APODERADO

21



5159

La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

Fertilidad

Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección "Propiedades farmacodinámicas".

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia:

Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a 1/1.000).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término MedDRA ¹			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión / estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto / xeroftalmia
Trastornos vasculares			Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	Xerostomia ORGANON AN
Trastornos hepato biliares				Dr. HEC Colelitiasis, colecistitis

ORGANON AT/Alina S.A. y C.
 Dr. Angel M. Sacramone
 Director Técnico

ORGANON AN S.A. y C.
 Dr. HEC
 Director Técnico

22

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Cloasma, hipertricosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia de privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	Hambre
Exploraciones complementarias		Aumento del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	

¹ Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En las mujeres que usan anticonceptivos orales asociados que contienen etinilestradiol se han descrito varias reacciones adversas, que se tratan con más detalle en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antidotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

HOSPITAL A. POSADAS – (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo).

ORGANON Argentina S.A. Q.I. y C.
Dr. Andrés M. Sacramento
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

5159



Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos [3 x 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)].

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

Dynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

Importado y Comercializado por:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Ezpeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.

Argentina

Última revisión ANMAT:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASANOVA
APODERADO

5159



PROYECTO DE PROSPECTO
ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido		
Ingredientes activos	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg	14.00 mg
Crospovidona	2.40 mg	2.40 mg
Talco	0.70 mg	0.70 mg
Estearato de magnesio	0.70 mg	0.70 mg
Sílice coloidal anhidra	0.44 mg	0.44 mg
Lactosa monohidrato	57.71 mg	61.76 mg
Recubierta del comprimido		
Ingredientes	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Óxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Óxido férrico negro	-	0.00024 mg

* Equivalente a 1.50 mg de estradiol

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
 Dr. Angel M. Sacramone
 Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
 Dr. HECTOR M. CASADO
 AFSDER/DO

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio. *Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14.*

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es 17β -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17β -estradiol humano endógeno.

El efecto anticonceptivo de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un periodo de hasta 13 ciclos consecutivos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de drospirenona y 30 μ g de etinilestradiol (pauta de 21/7).

En el grupo tratado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación).

En el estudio clínico realizado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03)

Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97)

En el estudio clínico realizado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. RICARDO M. CASADO
PODERADO

Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18)

Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08)

En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. Después de interrumpir la administración de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en Propiedades Farmacocinéticas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Acetato de nomegestrol

Absorción

El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente.

Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/mL, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución

El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 L.

Biotransformación

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Aníbal M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR MACASO
APODERADO

El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución el CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónido y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos.

El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

Linealidad

Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas).

Condiciones en el estado estacionario

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG.

El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/mL, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/mL.

Interacciones entre fármacos

El acetato de nomegestrol no causa, *in vitro*, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradio!

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
DR. HEUGEN M. LASADO
APODERADO

Absorción

El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

Biotransformación

El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

Eliminación

El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de $3,6 \pm 1,5$ h, después de la administración por vía intravenosa.

Condiciones en el estado estacionario

Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/mL y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. SACRAMONE
ASPCDERA

pg/mL y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en adolescentes posmenárgicas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

Efecto de la insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroides sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos

No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en los grupos étnicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fototoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel A. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
DR. HECTOR M. CASADO
ACODEN-ADOC

No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción hormonal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Un comprimido debe tomarse a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación retirada comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver "Control del ciclo" en Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroides podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver Contraindicaciones).

ORGANON ARGENTINA S.A.B.I. y Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR CASADO Dr. Angel M. Sacramone
APODERADO Director Técnico

Forma de administración

Vía oral.

Cómo tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan adhesivos marcados con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir el adhesivo que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blister.

Cómo empezar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debería empezar a tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (Intra Uterine System, IUS) medicado con hormona

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe empezarse al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe comenzarse en el día de su

ORGANON Argentina S.A. S.R.L. y C.
Dr. Anne M. Sacramone
Director Técnico ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.S.
Dr. HECTOR M. CASADO
ABG. SERAFINO

extracción. Si se cambia desde un inyectable, Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarsele que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo.

No obstante, si ha tenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación.

Para las mujeres que están lactando, ver sección "Fertilidad, Embarazo y Lactancia".

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos blancos activos olvidados:

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

• Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido blanco activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.
Dr. HECTOR M. CASASCO
APODERADO

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
Dr. Angel G. Sicramone
Intelectual Técnico



• Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un preservativo. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvide tomar y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes.

ORGANON ARGENTINA S.A. y C.
Dr. HECTOR M. PALADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico
10



1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un período de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Olvido de comprimidos amarillos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, deberán desecharse los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

Consejo en caso de molestias digestivas

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase.

Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período

ORGANON ARGENTINA S.A. S.I. y C.
Dr. HECTOR M. SACRAMONO
ARROYO TRUJANO

Organon Argentina S.A. S.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

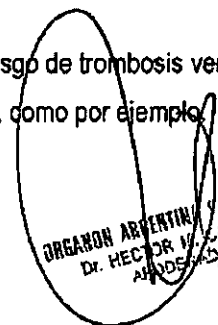
Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase blister de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.


Para cambiar los periodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un periodo).

CONTRAINDICACIONES

Los AOC no deberán utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen 17 β -estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), como por ejemplo:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
 - hipertensión grave;
 - dislipoproteinemia grave.


ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
AJUDESADO


Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si está presente alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada mujer en concreto, y se deberán tratar con ella antes de que decida empezar a utilizar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON contiene 17 β -estradiol.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Trastornos circulatorios

- El uso de cualquier AOC (incluido Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso. El aumento de

ORGANON ARGENTINA S.A. ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO Dr. Angel M. Sacramone
APODERADO Director Técnico

riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez.

- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos.

Se desconoce cómo Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.

- En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

- En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional.

No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.

- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopía; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

- El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el

ORGANON ARGENTINA S.A.B.I. F. E.
Dr. HELENA A. CASADO
APROBADO

Organon Argentina S.A.B.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la removilización completa.

Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
- No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:
 - Al aumentar la edad.
 - Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.
 - Con la dislipoproteinemia.
 - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
 - Con la hipertensión.
 - Con la migraña.
 - Con las cardiopatías valvulares.
 - Con la fibrilación auricular.
 - Con los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia" para información sobre "Embarazo y lactancia").

ORGANON ARGENTINA S.A. y Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR CASADO APODERADO Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.
- Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.
- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.

ORGANON ARGENTINA S.A. S.A. Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. SACRAMONE
APODERADO
Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

- En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras patologías

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.
- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor.
- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol).

ORGANIZACIÓN ARGENTINA S.A.Q.I. y C. Organización Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Hector M. Casado Dr. Andrés M. Saccomone
APODERADO Director Técnico

Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso:

- El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.
- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

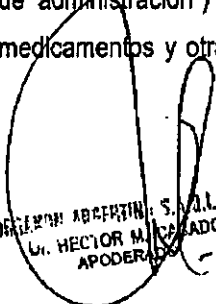
Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección "Contraindicaciones") y las advertencias (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

Se debe advertir a las pacientes de que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver "Posología y forma de administración"), trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos (ver sección "Posología y forma de administración") o el uso de medicamentos concomitantes (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo


ORGANIZACIÓN ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico
18

Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse las causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado.

La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estaban embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay metrorragia de privación y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Población pediátrica

ORGANON ARGENTINA S.A. S.A. Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. BASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.
Dr. Angel M. Tacramone
Director Técnico
19

Se desconoce si la cantidad de estradiol en Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver "Propiedades farmacocinéticas").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo.

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxocarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar al metabolismo hepático.

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción.

En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el $AUC_{(0-\infty)}$ del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el $AUC_{(0-\text{último})}$ del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del $AUC_{(0-\infty)}$ (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil.

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.
Dr. HECTOR A. CASADO
ARMADORADO

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
Dr. Angel M. Zamorano
Director Técnico

Efectos de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse una atención especial a la interacción con la lamotrigina.

Análisis de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, como los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lípido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios se mantienen dentro de los límites de la normalidad del laboratorio.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratogéno cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sobre el feto o el recién nacido.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.
Dr. HECTOR M. MASADO
APODERADO

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
21 Director Técnico

La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

Fertilidad

Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección "Propiedades farmacodinámicas".

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término MedDRA ¹			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión / estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto / xerofalmitis
Trastornos vasculares			Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	Xerostomía
Trastornos hepatobiliares				Colelitiasis, colecistitis

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y c.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Cloasma, hipertricosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia de privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	Hambre
Exploraciones complementarias		Aumento del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	

¹ Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En las mujeres que usan anticonceptivos orales asociados que contienen etinilestradiol se han descrito varias reacciones adversas, que se tratan con más detalle en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antidotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

HOSPITAL A. POSADAS – (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. ORGANON Argentina S.A.Q.I. y C.
 Dr. HECTOR M. CAADO Dr. Aníbal M. Sacramone
 APODERADO Director Técnico
 23

5159



Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos [3 x 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)].

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

Dynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

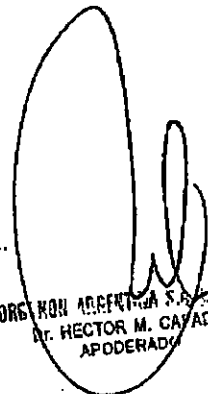
Importado y Comercializado por:

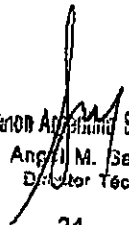
Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Ezpeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.

Argentina

Última revisión ANMAT:


ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CAVADO
APODERADO


Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico

5159

**PROYECTO DE PROSPECTO**

ACETATO DE NOMEGESTROL / ESTRADIOL ORGANON
ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
 Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido		
Ingredientes activos	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg	14.00 mg
Crospovidona	2.40 mg	2.40 mg
Talco	0.70 mg	0.70 mg
Estearato de magnesio	0.70 mg	0.70 mg
Silice coloidal anhidra	0.44 mg	0.44 mg
Lactosa monohidrato	57.71 mg	61.76 mg
Recubierta del comprimido		
Ingredientes	Cantidades	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Óxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Óxido férrico negro	-	0.00024 mg

* Equivalente a 1.50 mg de estradiol

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
 Dr. Hector J. Casado
 APODERADA

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.
 Dr. Angel M. Sacramone
 Director Técnico

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio. *Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14.*

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es 17 β -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17 β -estradiol humano endógeno.

El efecto anticonceptivo de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un periodo de hasta 13 ciclos consecutivos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de drospironona y 30 μ g de etinilestradiol (pauta de 21/7).

En el grupo tratado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación).

En el estudio clínico realizado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03)

Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97)

En el estudio clínico realizado con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

ORGANON ARGENTINA S.A. y C.
Dr. NECTOR M. CAGLIARI
Buenos Aires

Dr. Angel H. Sacramone
Director Técnico

Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18)

Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08)

En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. Después de interrumpir la administración de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en Propiedades Farmacocinéticas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Acetato de nomegestrol

Absorción

El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente.

Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/mL, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución

El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 L.

Biotransformación

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.
Dr. HECTOR M. PASIADO
APOLEADO

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
Dr. Angel A. Sacramone
Director Técnico

5159



El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución el CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos.

El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

Linealidad

Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas).

Condiciones en el estado estacionario

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG. El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/mL, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/mL.

Interacciones entre fármacos

El acetato de nomegestrol no causa, *in vitro*, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradiol

ORGANON ARGENTINA S.A. DE C.A. y C. Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. MASANO
AFROGÉRA

Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

Absorción

El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

Biotransformación

El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

Eliminación

El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de $3,6 \pm 1,5$ h, después de la administración por vía intravenosa.

Condiciones en el estado estacionario

Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/mL y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50


ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L.
DR. HECTOR M. CASADO
ABO. 20000000

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
Dr. Angel W. Sacramone
Director Técnico

pg/mL y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en adolescentes posmenárquicas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

Efecto de la insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos

No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en los grupos étnicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fototoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
Dr. Angel M. Sacchini, S.R.L.
Director Técnico



No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción hormonal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Un comprimido debe tomarse a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación retirada comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver "Control del ciclo" en Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroides podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver Contraindicaciones).

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.
Dr. Angel V. Sacramone
Director Técnico
7

Forma de administración

Vía oral.

Cómo tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan adhesivos marcados con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir el adhesivo que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blister.

Cómo empezar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debería empezar a tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (Intra Uterine System, IUS) medicado con hormona

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe empezarse al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe comenzarse en el día de su

Organon Argentina S.A. S. R. L. y C.
Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. S. R. L. y C.
DIRECTOR M. C. CABADO
AUTORIZADO

extracción. Si se cambia desde un inyectable, Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo.

No obstante, si ha tenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación.

Para las mujeres que están lactando, ver sección "Fertilidad, Embarazo y Lactancia".

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos blancos activos olvidados:

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

- Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido blanco activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.

Argentino S.A.R.L. y C.

Dr. Aníbal M. Sacramento
Director Técnico

ARGENTINO S.A.R.L. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
AL-OR-2000



• Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un preservativo. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvide tomar y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes.

Organización Argentina S.A.Q.I. y C.
 Dr. Aníbal M. Saccomoni
 Director Técnico

ORGANIZACIÓN ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
 Dr. NECTOR M. CASADO
 PODERADO



5159

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un período de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Olvido de comprimidos amarillos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, deberán desecharse los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

Consejo en caso de molestias digestivas

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase.

Cómo cambiar los periodos o cómo retrasar un periodo

Dr. Angel M. Sacramone Director Técnico
Dr. HECTOR V. CASADO
ABCD S.A. Q.I. Y C. S.A. S.R.L. Y C.
ABCD S.A.C.



Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blister de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

Los AOC no deberán utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen 17 β -estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), como por ejemplo:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
 - hipertensión grave;
 - dislipoproteínemia grave.

Organon Argentina S.A.Q.I. ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
 Dr. Angel M. Sacramento Dr. HECTOR MASADO
 Director Técnico 19009-0000



5159

- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si está presente alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada mujer en concreto, y se deberán tratar con ella antes de que decida empezar a utilizar Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON contiene 17β-estradiol.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Trastornos circulatorios

- El uso de cualquier AOC (incluido Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso. El aumento de

Organon Argentina S.A. Q. S. C.
Dr. Angel M. Sacramento
Ejecutivo Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. Q. S. C.
Dr. HECTOR CASASO
ABO. 3082-AC-1

riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez.

- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos.

Se desconoce cómo Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.

- En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

- En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional.

No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.

- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopía; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

- El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.

Dr. Angel R. Scaramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. DIRECTOR M. CASADO
APODERADO

uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la removillización completa.

Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
- No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:
 - Al aumentar la edad.
 - Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.
 - Con la dislipoproteinemia.
 - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
 - Con la hipertensión.
 - Con la migraña.
 - Con las cardiopatías valvulares.
 - Con la fibrilación auricular.
 - Con los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia" para información sobre "Embarazo y lactancia").

Organización Argentina S.A.Q.I. y C.

Dr. Aníbal M. Sacramento
Director Técnico

Organización Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

- Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.

- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.

Organon Argentina S.A.Q.V. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.V. y C.
DR. DIRECTOR M. CASADO
PODERADO

• En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras patologías

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.
- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor.
- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol).

Organización Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Anselmo Sacramone
Director Técnico

ORGANIZACIÓN ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HÉCTOR M. CASADO
Médico

Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.

- El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.
- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección "Contraindicaciones") y las advertencias (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

Se debe advertir a las pacientes de que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

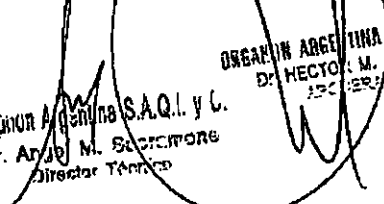
Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver "Posología y forma de administración"), trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos (ver sección "Posología y forma de administración") o el uso de medicamentos concomitantes (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. ARJÓ M. SACCOMONE
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APC 08/82



Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y sufrieron una hemorragia intraciclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse las causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado.

La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estaban embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay metrorragia de privación y Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Población pediátrica

Organon Argentina S.A.S.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.S.I. Y C.
Dr. MESA DE ENTENDIMIENTO M. CASADO

Se desconoce si la cantidad de estradiol en Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver "Propiedades farmacocinéticas").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo.

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxocarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar al metabolismo hepático.

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción.

En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el $AUC_{(0-\infty)}$ del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el $AUC_{(0-\text{último})}$ del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del $AUC_{(0-\infty)}$ (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil.

ANMAT
SECRETARÍA DE ESTADO
DIRECTOR TÉCNICO
S.A.I.Q.I. y C.
ORGANON ARGENTINA S.A. y C.
DR. HECTOR M. BUCADO
2002

Efectos de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse una atención especial a la interacción con la lamotrigina.

Análisis de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, como los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lipido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios se mantienen dentro de los límites de la normalidad del laboratorio.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratogéno cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON sobre el feto o el recién nacido.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

Organon Argentina S.A. Q.I. y C. ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone Dr. HELENA CASADO
Director Técnico 21

La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

Fertilidad

Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección "Propiedades farmacodinámicas".

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término MedDRA ¹			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión / estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto / xeroftalmia
Trastornos vasculares			Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	Xerostomía
Trastornos hepatobiliares				Coleditiasis, colecistitis

Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

22 ARGENTINA S.A. y C.
DIRECTOR M. CA
AMORADO

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Ciclasma, hipertrichosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia de privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	Hambre
Exploraciones complementarias		Aumento del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	

¹ Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En las mujeres que usan anticonceptivos orales asociados que contienen etinilestradiol se han descrito varias reacciones adversas, que se tratan con más detalle en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Acetato de nomegestrol / Estradiol ORGANON y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antidotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

HOSPITAL A. POSADAS – (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO



Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos [3 x 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)].

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Acetato de noregestrol / Estradiol ORGANON) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

Dynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

Importado y Comercializado por:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.

Ezequeta 1277, Martínez, Buenos Aires.

Argentina

Última revisión ANMAT:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Ángel M. Sacramone
Director Técnico

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO L.
AJ-GDE

24



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001048-13-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5159, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ACETATO DE NOMEGESTROL ESTRADIOL ORGANON

Nombre/s genérico/s: ACETATO DE NOMEGESTROL - ESTRADIOL.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
IRLANDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ORGANON (IRELAND) LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DRYNAM ROAD, SWORDS, DUBLIN, IRLANDA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EZPELETA 1277/79 MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo del producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
INGLATERRA.



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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: ACETATO DE NOMEGESTROL ESTRADIOL ORGANON.

Clasificación ATC: G03AA14.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción oral.

Concentración/es: 1.55 mg de ESTRADIOL (COMO HEMIHIDRATO), 2.5 mg de ACETATO DE NOMEGESTROL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Cada comprimido recubierto activo blanco contiene:

Genérico/s: ESTRADIOL (COMO HEMIHIDRATO) 1.55 mg, ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.70 mg, TALCO 0.94 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.40 mg, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 14 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 57.71 mg, CROSPVIDONA 2.4 mg, POLIVINIL ALCOHOL 0.64 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0.44 mg, MACROGOL 3350(POLIETILENGLICOL) 0.32 mg.

Cada comprimido recubierto inactivo amarillo contiene:

Genérico/s: ---

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.70 mg, TALCO 1.06 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.56 mg, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 14 mg, LACTOSA



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

MONOHIDRATO 61.76 mg, CROSPVIDONA 2.40 mg, OXIDO FERRICO AMARILLO 0.016 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.00024 mg, POLIVINIL ALCOHOL 0.96 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0.44 mg, MACROGOL 3350 (POLIETILENGLICOL) 0.48 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTERS CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS BLANCOS Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS AMARILLOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTERS CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS BLANCOS Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS AMARILLOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO REQUIERE CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
IRLANDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ORGANON (IRELAND) LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DRYNAM ROAD, SWORDS,



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

DUBLIN, IRLANDA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EZPELETA 1277/79,
MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo del producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
INGLATERRA

Se extiende a ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C. el Certificado N°
57235, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de 15 AGO 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5159


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