



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12787-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-011251-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011251-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: NORDETTE / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: GRAGEAS, LEVONORGESTREL 0,150 mg – ETINILESTRADIOL 0,030 mg, autorizado por el Certificado N° 35.140.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-25752386-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: NORDETTE / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración:

GRAGEAS, LEVONORGESTREL 0,150 mg – ETINILESTRADIOL 0,030 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.140 cuando el mismo se presente de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011251-17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.19 09:35:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.19 09:35:37 -0300

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Nordette
Levonorgestrel y Etinilestradiol
 Grageas
 VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA IRLANDESA

FORMULA

Cada gragea contiene:

Levonorgestrel 0,150 mg. Etinilestradiol 0,030 mg. Lactosa 32,97 mg, sacarosa 22,023 mg, almidón de maíz 18 mg, carbonato de calcio 6,942 mg, talco 5,001 mg, polietilenglicol 2,442 mg, Povidona K-25 2,1 mg, Povidona K-90 0,191 mg, estearato de magnesio 0,1 mg, cera blanca 0,034 mg, cera carnauba 0,017 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Anovulatorio.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

ACCION FARMACOLOGICA

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculoestimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mamas, vagina, miometrio, endometrio, etc.) como extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc.).

FARMACOCINETICA

El levonorgestrel es absorbido rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Es sometido a un metabolismo de primer pasaje mínimo y su biodisponibilidad es prácticamente completa después de su administración por vía oral. El levonorgestrel es metabolizado fundamentalmente por reducción del anillo A, seguida de glucuronidación. La mayor parte de una dosis oral del agente es eliminada como conjugados de glucurónido o sulfato con fracciones considerablemente más pequeñas que aparecen en la forma de metabolitos libres. Aproximadamente un 43 a 45 % del levonorgestrel se elimina en la orina y alrededor del 32 % en las heces.

El etinilestradiol es absorbido rápida y casi completamente desde el tracto gastrointestinal. Sufre un metabolismo de primer pasaje extensivo. La biodisponibilidad media es de aproximadamente un 43% con una pronunciada variación interpersonal. El etinilestradiol se asocia con un alto nivel de fijación a la albúmina e induce un aumento de la concentración plasmática de la SHBG. El etinilestradiol es metabolizado fundamentalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados que se encuentran presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónido o sulfato. El etinilestradiol conjugado se excreta en la bilis y es sometido a una recirculación enterohepática.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica

IF-2017-25752386-APN-DERM#ANMAT



No iniciar o continuar con el uso de Nordette si está o sospecha estar embarazada.

Las grageas deben ser tomadas tal como se indica en el envase todos los días en el mismo horario y durante 21 días consecutivos. El segundo ciclo y los ciclos sucesivos comenzarán al 8° día después de haber finalizado la última gragea del estuche anterior. Cada nuevo ciclo con Nordette comenzará el mismo día de la semana y seguirá el mismo esquema de tratamiento detallado para el primer ciclo. El sangrado habitualmente comienza al segundo o tercer día posterior a la toma de la última gragea, y puede no haber finalizado hasta antes de haber comenzado el próximo envase.

Cómo comenzar con Nordette

a. Cuando no ha sido utilizado un método anticonceptivo hormonal (en el pasado ciclo):

La primer gragea debe tomarse en el primer día del ciclo menstrual (el primer día del ciclo se considera el primer día del sangrado). Si se comienza entre los días 2° al 7°, durante los primeros siete días del primer ciclo se deberá utilizar además un método anticonceptivo de tipo mecánico (preservativo, espermicida, diafragma, etc.).

b. Cuando se cambia de otro anticonceptivo oral combinado:

Debe hacerlo preferentemente al día siguiente de la última gragea del envase del anticonceptivo oral combinado anterior, o como máximo al día siguiente del intervalo habitual sin grageas o con grageas del anticonceptivo oral combinado anterior.

c. Cuando se cambia de un método anticonceptivo que sólo contenga un progestágeno (minipíldora, inyección, implante, dispositivo intrauterino):

Minipíldora: se podrá comenzar a utilizar Nordette al día siguiente de haber discontinuado el anticonceptivo con progestágeno solo ("minipíldora").

Implante: se comenzará a utilizar Nordette al día siguiente de la remoción del implante.

Dispositivo Intrauterino: se comenzará a usar Nordette el mismo día que el Dispositivo es removido.

Inyectable: se comenzará con Nordette el día que debiera aplicarse la próxima inyección.

Las usuarias deberán utilizar en todas estas situaciones un método anticonceptivo de tipo mecánico (preservativo, espermicida, diafragma, etc.) durante los primeros siete días de la toma de las grageas de Nordette.

d. Luego de un aborto espontáneo del primer trimestre:

Se comenzará a tomar Nordette inmediatamente. No son necesarias otras medidas adicionales anticonceptivas.

e. Posterior al parto:

Debido a que el período de post-parto inmediato está asociado con el riesgo de tromboembolismo, los anticonceptivos orales combinados deben comenzarse no antes de los 28 días posteriores al parto en mujeres que no estén amantando o posterior a un aborto espontáneo del segundo trimestre. Se deberá utilizar un método anticonceptivo mecánico adicional (preservativo, espermicida, diafragma, etc.) durante los primeros siete días. Previo al inicio de la toma de los anticonceptivos orales combinados, debe excluirse un embarazo, o bien esperar por el primer período menstrual (Ver Advertencias, tromboembolismo y embarazo o lactancia).

Omisión de grageas

La protección anticonceptiva de Nordette se reduce cuando se omite la toma de una gragea especialmente cuando esta omisión extiende el intervalo libre de grageas.

Transcurridas menos de 12 horas del olvido, las grageas deben ser tomadas tan rápido como lo recuerde. Las grageas siguientes deberán ser tomadas en el horario habitual.

Transcurridas más de 12 horas del olvido si se omitió la toma de una gragea, o se omitió la toma de 2 ó más grageas, se reducirá la protección anticonceptiva. La última gragea omitida deberá tomarse tan pronto como se recuerde aunque esto signifique tomar dos grageas en un mismo día. Luego se continuará con el régimen habitual protegiéndose simultáneamente con un método anticonceptivo no hormonal (espermicida, preservativo, etc.) durante los siguientes 7 días. Si los 7 días en los que se requiere un método anticonceptivo no hormonal exceden la toma de la última

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Acreditada Legal

IF-2017-25752386-APN-DERM#ANMAT



gragea del envase en uso se comenzará con un nuevo envase al día siguiente de haber tomado la última gragea. Esto evita la interrupción prolongada de la toma de grageas que puede aumentar el riesgo de que se produzca ovulación. Es improbable que se produzca sangrado por supresión hasta el intervalo sin grageas del segundo envase, pero podrá presentarse goteo o sangrado durante los días en que se toman las grageas del segundo envase. Si no hubiera presencia de sangrado por supresión al finalizar el segundo envase deberá excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con el régimen prescripto.

Las usuarias que comenzaron a tomar Nordette el día 1° (inicio) del envase y omitieron 2 grageas consecutivas de un envase durante la tercera semana u omitieron 3 o más grageas consecutivas de un envase durante las semanas 1 a 3, deberán tirar el resto del envase que estén utilizando e iniciar un nuevo envase ese mismo día, tomando las grageas correspondientes a los primeros 7 días. Luego deberán descartar este envase y comenzar otro nuevo al día siguiente hasta finalizarlo. Además deberán protegerse con un método anticonceptivo alternativo (preservativo, espermicida, etc.) durante los 7 días posteriores a la omisión de grageas. Es probable que no se presente sangrado hasta la finalización del segundo envase. Si no se produjera sangrado por supresión al finalizar el segundo envase, deberá excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con un nuevo envase.

Advertencia en caso de vómitos

La aparición de trastornos digestivos dentro de las cuatro horas posteriores a la toma de una gragea, tales como vómitos o diarrea intensa, puede originar una ineficacia transitoria del método por absorción incompleta de las grageas. En estos casos se deberán tomar tantas grageas como sean necesarias de un blíster de apoyo.

Si estos episodios se repitieran, se debería usar un método anticonceptivo alternativo (preservativo, espermicida, etc.) hasta el comienzo de un nuevo envase.

CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos orales combinados no deben ser utilizados por mujeres que se encontraran bajo las siguientes condiciones:

Presencia o antecedentes de trombosis venosa profunda

Presencia o antecedentes de tromboembolia

Enfermedad coronaria o cerebrovascular

Valvulopatías trombóligenas

Trombofilia hereditaria o adquirida

Cefalea con síntomas neurológicos focales, tales como aura

Diabetes con compromiso vascular

Hipertensión no controlada

Carcinoma de mama diagnosticado o sospechado, o neoplasma estrógeno-dependiente diagnosticada o sospechada

Carcinomas o adenomas hepáticos, o enfermedad hepática activa hasta que no se haya normalizado la función hepática

Sangrado vaginal no diagnosticado

Embarazo conocido o sospechado

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de Nordette

Los anticonceptivos orales combinados están contraindicados para su uso concomitante con ciertos productos medicinales antivirales para la hepatitis C, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir (ver Advertencias - Neoplasias hepáticas/Enfermedad hepática/Hepatitis C e Interacciones).

ADVERTENCIAS

El hábito de fumar aumenta el riesgo de reacciones adversas serias cardiovasculares en las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Este riesgo se incrementa con la edad y la

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-25752388-APN-DERM#ANMAT

cantidad de cigarrillos (En estudios de epidemiología, fumar 15 o más cigarrillos por día se vio asociado a un riesgo significativamente aumentado) y es mayor en mujeres mayores de 35 años. Se debe advertir a las usuarias de anticonceptivos orales combinados que no deben fumar.

1. Tromboembolismo y trombosis arterial y venosa

El empleo de anticonceptivos orales combinados se encuentra asociado con un mayor riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos arteriales y venosos. Al minimizar la exposición a estrógenos y progestágenos se cumple con los buenos principios de la terapéutica. Para cualquier combinación particular con estrógenos y progestágenos, el régimen de dosificación prescripto debe ser aquel que contenga la menor cantidad de estrógenos y progestágenos que sea compatible con un bajo porcentaje de falla y necesidades particulares de cada usuaria. Aquellas usuarias que utilizan por primera vez anticonceptivos orales combinados, deben comenzar con preparaciones que contengan menos de 50 µg de estrógeno.

Tromboembolismo y trombosis venosa

El empleo de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos venosos. Los eventos adversos informados incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Para información acerca de trombosis vascular retinal, ver la sección de "Reacciones adversas, trastornos de la visión".

El riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos es mayor con el empleo de anticonceptivos orales combinados que sin ellos. El riesgo es mayor durante el primer año de empleo de anticonceptivos orales combinados. Este riesgo es inferior al de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos asociados con el embarazo, estimado en 60 casos por 100.000 mujeres-años. La tromboembolia venosa es fatal en el 1-2 % de los casos.

El riesgo de episodios tromboembólicos y trombosis venosa aumenta más en mujeres con predisposición a la tromboembolia y trombosis venosa. Se recomienda precaución cuando se prescriban anticonceptivos orales combinados a este tipo de usuarias.

Ejemplos de condiciones predisponentes de tromboembolismo y trombosis venosa:

- obesidad
- cirugías o traumatismos asociados con un mayor riesgo de trombosis
- parto reciente o aborto espontáneo en el segundo trimestre
- inmovilización prolongada
- mayor edad

El riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas post-operatorias es 2 a 4 veces mayor en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados. El riesgo relativo de flebotrombosis en mujeres con factores predisponentes es el doble que el que presentan las mujeres sin estos factores. Si fuera posible los anticonceptivos orales combinados deberán suspenderse:

- cuatro semanas antes y cuatro semanas después de una cirugía programada asociada con un mayor riesgo de trombosis
- durante períodos de inmovilización prolongada

Dado que el período de post-parto inmediato se encuentra asociado con un mayor riesgo de tromboembolia, no se debe comenzar a tomar anticonceptivos orales combinados hasta 28 días después del parto o aborto espontáneo en el segundo trimestre.

Tromboembolismo y trombosis arterial

El empleo de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos arteriales. Los eventos adversos informados incluyen infarto de miocardio y episodios cerebrovasculares (accidente isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio).

Para información acerca de trombosis vascular retinal, ver la sección de "Reacciones adversas, trastornos de la visión".

El riesgo de eventos adversos tromboembólicos y trombóticos arteriales aumenta más en mujeres con factores de riesgo subyacentes. Se recomienda precaución cuando se prescriban anticonceptivos orales combinados a mujeres con factores de riesgo predisponentes para episodios tromboembólicos y trombóticos arteriales tales como:

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-25752380-APN-DERM#ANMAT

- fumadoras
- hipertensión
- hiperlipidemia
- obesidad
- mayor edad

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados que padezcan de migraña (especialmente migraña con aura) pueden estar más expuestas a un mayor riesgo de ataques.

2. Carcinoma de órganos reproductivos

El factor de riesgo más importante de cáncer cervical es la infección persistente por papiloma virus humano.

Algunos estudios han asociado la utilización de anticonceptivos orales combinados en algunas poblaciones de mujeres con un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo. Sin embargo la controversia continúa con respecto al valor de tales hallazgos, los cuales pueden atribuirse a diferencias en la conducta sexual entre otros factores. En caso de hemorragia genital anormal no diagnosticada se indicarán medidas diagnósticas adecuadas. Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que existe un leve incremento del riesgo relativo (RR = 1.24) de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están utilizando anticonceptivos orales combinados comparado con las no usuarias. El incremento del riesgo gradualmente desaparece durante el curso de los 10 años posteriores al abandono del uso de anticonceptivos orales combinados. Estos estudios no demostraron evidencia de causalidad.

El patrón observado del riesgo de cáncer de mama diagnosticado pudo ser debido a la temprana detección del cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, los efectos biológicos de los anticonceptivos orales combinados o la combinación de ambos. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres por debajo de los 40 años de edad, el aumento del riesgo en usuarias regulares y recientes de anticonceptivos orales combinados, es pequeño.

El cáncer de mama en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados, tiende a ser clínicamente menos avanzado que aquel que se produce en las que no los utilizan.

3. Neoplasias hepáticas/Enfermedad hepática/Hepatitis C

Se han comunicado casos muy raros de aparición de adenomas hepáticos con el uso de anticonceptivos orales combinados y menos frecuentes aún con carcinoma hepatocelular. El riesgo parece aumentar con la duración de empleo de anticonceptivos orales combinados. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal. Las mujeres con antecedentes de colestasis asociada con el uso de anticonceptivos orales combinados o aquellas con colestasis durante el embarazo suelen ser más propensas a esta afección con el empleo de anticonceptivos orales combinados. Si estas pacientes toman anticonceptivos orales combinados deberán ser sometidas a un riguroso control, y en caso de recurrencia de ictericia colestática deberá suspenderse el anticonceptivo oral combinado.

Ha sido reportada la lesión hepática por el uso de anticonceptivos orales combinados. El diagnóstico temprano de la injuria hepática puede disminuir la severidad de la injuria hepática al discontinuar el uso de la droga. Cuando se diagnostique el daño hepático las pacientes deben dejar de usar anticonceptivos orales combinados, utilizar un método no hormonal para prevenir el embarazo y consultar a su médico.

Cuando se presenten disturbios agudos o crónicos de la función hepática se necesitará discontinuar el uso de anticonceptivos orales combinados, hasta que la función hepática se normalice.

Durante estudios clínicos con pacientes tratados por infecciones por Hepatitis C con productos medicinales que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir; con o sin ribavirin; ocurrieron elevaciones de la alanina transferasa (ALT) de más de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), la mayor frecuencia y de manera significativa ocurrió en mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados (ver Contraindicaciones e Interacciones)

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-25752386-APN-DERM#ANMAT

4. Lesiones oculares

Se han comunicado casos de trombosis vascular retiniana durante el uso de anticonceptivos orales. La aparición de pérdida de la visión parcial o completa, la aparición de proptosis o diplopia, papiledema o lesiones retinianas vasculares, motivará la discontinuación de los anticonceptivos orales combinados y la inmediata evaluación de la causa.

5. Efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos

Se ha comunicado intolerancia a la glucosa en usuarias de anticonceptivos orales combinados. Debido a esto las usuarias con tolerancia reducida a la glucosa o diabéticas deben ser observadas detenidamente mientras tomen anticonceptivos orales combinados. En mujeres con dislipidemias no controladas deberá considerarse un anticonceptivo no hormonal. En pacientes que reciben preparados con estrógenos se han observado elevaciones significativas de los triglicéridos plasmáticos que pueden dar origen a una pancreatitis y otras complicaciones.

Una pequeña proporción de mujeres pueden padecer una persistente hipertrigliceridemia mientras estén utilizando anticonceptivos orales combinados. Los estrógenos aumentan las lipoproteínas séricas de alta densidad (HDL) mientras que con muchas formulaciones a base de progestágenos se ha informado una disminución de estas lipoproteínas. Algunos progestágenos pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por lo tanto dificultar el control de las hiperlipidemias. El efecto neto de la utilización de un anticonceptivo oral combinado depende tanto del equilibrio alcanzado entre las dosis de estrógenos y progestágenos como de la naturaleza y dosis absoluta de progestágenos empleados en el anticonceptivo. Deberá considerarse la proporción de ambas hormonas en la elección de un anticonceptivo oral combinado.

Se aconseja un control cercano en aquellas mujeres tratadas por hiperlipidemia que decidan emplear un anticonceptivo oral combinado.

6. Elevación de la presión sanguínea

Se ha comunicado un aumento en la presión sanguínea en aquellas usuarias que toman anticonceptivos orales combinados, aunque este incremento es más probable en mujeres que han usado por largos periodos y en forma consecutiva anticonceptivos orales combinados. Algunos estudios han demostrado que la incidencia de la hipertensión se incrementa con el aumento de la cantidad de progestágenos.

A aquellas mujeres con historia de hipertensión, hipertensión relacionada a diversas enfermedades y enfermedad renal se les deberá aconsejar utilizar otro método de anticoncepción. Si las usuarias con hipertensión eligen utilizar anticonceptivos orales combinados deberán ser controladas cuidadosamente y si se observara una significativa elevación de la presión sanguínea, los anticonceptivos orales combinados deberán ser discontinuados. La mayoría de las mujeres con presión arterial elevada en esas circunstancias, retornan a los valores normales luego de suspender los anticonceptivos orales combinados, no habiéndose hallado posteriormente diferencia en la aparición de la hipertensión entre las usuarias y las no usuarias.

El uso de anticonceptivos orales combinados está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada.

7. Migraña/Cefalea

La aparición o exacerbación de migraña, o el desarrollo de cefalea con un nuevo patrón de recurrencia, persistencia o severidad requieren la discontinuación de los anticonceptivos orales combinados y la evaluación de la causa.

8. Irregularidades en el sangrado

Durante los primeros tres meses de uso de anticonceptivos orales combinados las usuarias pueden experimentar pérdidas y/o goteo. El tipo y la dosis de progestágeno pueden ser importantes. Deben ser consideradas causas no hormonales y tomarse medidas diagnósticas adecuadas para descartar malignidad y embarazo. Si ambas situaciones han sido excluidas se continuará usando el mismo anticonceptivo oral combinado, o se cambiará por otra formulación que pueda resolver el problema.

En algunas mujeres el sangrado puede no ocurrir dentro del intervalo libre de grageas. Si el anticonceptivo oral combinado no fue tomado de acuerdo a las indicaciones, o si se produjeran

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-25752388-APN-DERM#ANMAT

dos períodos consecutivos sin sangrado el anticonceptivo oral combinado debe ser discontinuado y deberá ser utilizado un método anticonceptivo no hormonal (espermicida, preservativo, etc.) hasta descartarse un potencial embarazo.

En algunas mujeres se puede producir amenorrea posterior a la toma de las grageas (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente si tales condiciones eran preexistentes.

9.- Inmunidad - Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, especialmente en mujeres con angioedema hereditario.

PRECAUCIONES

1. Examen físico y seguimiento

Previa a la toma de anticonceptivos orales combinados debe realizarse una historia clínica completa tanto personal como familiar, así como un examen médico. Este examen deberá ser repetido al menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales combinados. Deberá incluir especialmente presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos incluyendo citología cervical y otros exámenes de laboratorio. El primer control debe realizarse a los tres meses de comenzada la toma.

Se les aclarará a las usuarias que este producto no protege contra la infección por HIV u otras enfermedades de transmisión sexual.

2. Alteraciones lipídicas

Ver Advertencias.

3. Función hepática

La insuficiencia hepática aguda ó crónica puede determinar la discontinuación de anticonceptivos orales combinados hasta que la función hepática retorne a la normal.

Las hormonas esteroideas son pobremente metabolizadas en usuarias con insuficiencia en la función hepática.

4. Desórdenes emocionales

Los anticonceptivos orales combinados pueden favorecer la aparición de episodios depresivos en algunas usuarias. Deberá suspenderse la medicación y usar un método alternativo de anticoncepción en procura de determinar si los síntomas están relacionados con la utilización de estas drogas. Mujeres con historia de depresión deben ser observadas cuidadosamente, y la droga discontinuada si la depresión reapareciera.

5. Otras

La absorción de la droga puede disminuir por diarreas y/o vómitos, lo cual producirá una disminución de la concentración sérica de la droga.

INTERACCIONES

Las interacciones entre el etinilestradiol y otras drogas pueden aumentar o reducir las concentraciones séricas de etinilestradiol.

El uso concomitante de productos medicinales que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir; con o sin ribavirin; puede incrementar el riesgo de elevación del ALT (ver Contraindicaciones y Advertencias - Neoplasias hepáticas/Enfermedad hepática/Hepatitis C). Por lo tanto, las usuarias de anticonceptivos orales combinados, deben cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ejemplo, anticonceptivos progestágenos u otro método no hormonal), antes de iniciar una terapia con productos medicinales para la Hepatitis C, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir o dasabuvir. Los anticonceptivos orales combinados pueden volver a utilizarse a las 2 semanas de haber completado el tratamiento con productos medicinales para Hepatitis C.

La disminución de las concentraciones séricas de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y posiblemente reducir la eficacia del anticonceptivo oral.

Durante el empleo concomitante de productos a base de etinilestradiol y drogas que puedan inducir una disminución de las concentraciones séricas de etinilestradiol se recomienda el empleo

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

W

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-25752386-APN-DERM#ANMAT

de un método anticonceptivo no hormonal (preservativo, espermicida, etc.) además de la administración de Nordette. En el caso de un tratamiento prolongado con estos principios activos no se considerará a los anticonceptivos orales como el método principal de anticoncepción.

Una vez suspendidas las drogas reductoras de las concentraciones séricas de etinilestradiol, se recomienda emplear un método anticonceptivo no hormonal durante por lo menos 7 días. Además se aconseja el empleo más prolongado de métodos anticonceptivos no hormonales tras la suspensión de drogas inductoras de las enzimas microsomaes hepáticas que reducen las concentraciones séricas de etinilestradiol. A veces serán necesarias varias semanas hasta la estabilización de la inducción enzimática, según la posología, duración del tratamiento y velocidad de eliminación de la sustancia inductora.

Las siguientes drogas pueden disminuir las concentraciones séricas de etinilestradiol:

- Cualquier sustancia que reduzca el tiempo del tránsito gastrointestinal y por lo tanto la absorción de etinilestradiol.
- Drogas inductoras de las enzimas microsomaes hepáticas tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de las proteasas y modafinilo.
- *Hypericum perforatum*, también conocida como la hierba de San Juan (posiblemente por inducción de las enzimas microsomaes hepáticas).
- Ciertos antibióticos pueden disminuir las enzimas microsomaes hepáticas (ampicilina y otras penicilinas, tetraciclinas).

Las siguientes drogas pueden incrementar las concentraciones séricas de etinilestradiol:

- Atorvastatina.
- Inhibidores competitivos de la sulfatación en la pared gastrointestinal tales como ácido ascórbico y paracetamol.
- Sustancias que inhiben a las isoenzimas 3A4 del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina *. La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración con anticonceptivos orales combinados.

*Si bien el ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha demostrado reducir las concentraciones séricas de etinilestradiol.

El etinilestradiol puede interferir con el metabolismo de otros agentes mediante la inhibición de las enzimas microsomaes hepáticas o la inducción de la conjugación hepática de las drogas, en especial la glucuronización y en consecuencia pueden aumentar (ciclosporina, teofilina, corticosteroides) o disminuir (Lamotrigina) las concentraciones plasmáticas y tisulares.

En pacientes tratadas con flunarizina se ha observado que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de galactorrea.

La prescripción concomitante de medicamentos deberá consultarse para identificar interacciones potenciales.

Interacciones con pruebas de laboratorio y diagnósticas:

Efectos sobre los parámetros de laboratorio

El empleo de anticonceptivos orales combinados puede producir cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de determinados análisis de laboratorio, tales como:

- parámetros bioquímicos de la función hepática (disminución de la bilirrubina y fosfatasa alcalina), función tiroidea (elevación de T3 y T4 total debido al aumento de la globulina conjugadora de tiroxina [TBG], disminución de la captación de resina por la T3 libre), función suprarrenal (elevación del cortisol plasmático y de la globulina fijadora de cortisol, disminución del sulfato de dehidroepiandrosterona) y función renal (aumento de la creatinina plasmática y clearance de creatinina).
- niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras) tales como la transcortina y fracciones de lípidos/lipoproteínas.
- parámetros del metabolismo de los carbohidratos
- parámetros de la coagulación y fibrinólisis
- disminución de folatos séricos

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

MA

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

Apostrada Legal
IF-2017-23752386-APN-DERM#ANMAT

**EMBARAZO**

Los estudios epidemiológicos extensos no revelaron un mayor riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que habían empleado anticonceptivos orales antes del embarazo. Tampoco demostraron efectos teratogénicos, en especial defectos cardíacos y reducción de extremidades, con el empleo accidental durante los primeros meses del embarazo. Si se produce embarazo durante el tratamiento con anticonceptivos orales combinados, deberá discontinuarse su uso.

LACTANCIA

Se han detectado mínimas cantidades de esteroides y/o metabolitos de anticonceptivos en la leche materna y se han observado algunos efectos adversos en los lactantes, como por ejemplo ictericia y aumento del tamaño mamario. Los anticonceptivos orales combinados pueden alterar la lactancia disminuyendo la cantidad y modificando la composición de la leche materna. En general, no se recomienda el empleo de anticonceptivos orales combinados durante la lactancia hasta el destete.

USO EN PEDIATRÍA

La seguridad y eficacia de los anticonceptivos orales combinados ha sido establecida en mujeres en la edad reproductiva. El uso de estos productos antes de la menarca no está indicado.

USO EN GERIATRÍA

El uso de anticonceptivos orales combinados no está indicado en mujeres post-menopáusicas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se detallan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas:

Muy frecuentes	≥ 10%
Frecuentes	≥ 1% y < 10%
Infrecuentes	≥ 0,1% y < 1%
Raros	≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raros	< 0,01%

Se ha asociado el empleo de anticonceptivos orales con:

- mayor riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos y arteriales, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, flebotrombosis y embolia pulmonar.
- mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervical.
- mayor riesgo de ser diagnosticada con cáncer de mama.
- Tumor hepático benigno (ej.: hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Vaginitis, incluso candidiasis
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>	Muy raros	Adenomas hepáticos, carcinomas

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-23752380-APN-DERM#ANMAT



		hepatocelulares
Trastornos generales y en el sitio de la administración		
	Frecuentes	Retención hídrica/edema
Trastornos gastrointestinales		
	Frecuentes	Nauseas, vómitos, dolor abdominal
	Infrecuentes	Cólicos abdominales, distensión abdominal
	Muy raros	Pancreatitis, colitis isquémica
	Desconocidos	Enfermedad inflamatoria de los intestinos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos hepatobiliares		
	Raros	Íctericia colestática
	Muy raros	Colecistopatía, incluso colelitiasis**
	Desconocidos	Daño hepático (Ej.: hepatitis, función hepática anormal)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
	Infrecuentes	Aumento o disminución del apetito
	Raros	Intolerancia a la glucosa
	Muy raros	Exacerbación de la porfiria
Trastornos del sistema nervioso		
	Muy frecuentes	Cefaleas incluidas migrañas
	Frecuentes	Nerviosismo, mareos
	Muy raros	Exacerbación de la corea
Trastornos psiquiátricos		
	Frecuentes	Cambios de humor, incluso depresión, cambios en la libido
Trastornos de piel y		

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

in

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-25752386-APN-DERM#ANMAT

tejido subcutáneo

Frecuentes	Acné
Infrecuentes	Erush, cloasma (melasma) que puede persistir, hirsutismo, alopecia
Raros	Eritema nudoso
Muy raros	Eritema multiforme

Trastornos de la visión

Raros	Intolerancia a las lentes de contacto
Muy raros	Neuritis óptica, *trombosis retiniana

Trastornos vasculares

Muy raros	Agravación de las vrices
-----------	--------------------------

Trastornos del sistema reproductor y mamas

Muy frecuentes	Sangrado intermenstrual/goteo
Frecuentes	Dolor, Hiperestesia, aumento de tamaño y secreción mamaria; dismenorrea; alteración de los flujos menstruales, alteración en la secreción y ectropión cervical, amenorrea

Trastornos del sistema inmunológico

Raros	Reacciones anafilácticas/anafilactoideas, incluso casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones severas con síntomas circulatorios y respiratorios
Muy raros	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico Otras reacciones de posible origen inmunológico pueden ser listadas en otros órganos y sistemas

Trastornos del sistema renal y urinario

Muy raros	Síndrome urémico-hemolítico
-----------	-----------------------------

Estudios complementarios

Frecuentes	Aumento o disminución de peso
Infrecuentes	Elevación de la presión arterial, alteración de los lípidos séricos, incluso hipertrigliceridemia
Raros	

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

M

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2017-23752380-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Reducción de folatos séricos***

*La neuritis óptica puede causar pérdida parcial o completa de la visión.

**Los anticonceptivos orales combinados pueden agudizar la coleciestopatía existente y acelerar la evolución de esta enfermedad en mujeres anteriormente asintomáticas.

***Los anticonceptivos orales combinados pueden provocar deficiencia de folatos séricos, que puede llegar a ser clínicamente significativa si la mujer queda embarazada poco después de suspender los anticonceptivos orales combinados.

SOBREDOSIS

Los síntomas de la sobredosis de anticonceptivos orales en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia mamaria, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga: en las mujeres puede aparecer sangrado por supresión. No se conocen antidotos específicos para la sobredosis; en caso de ser necesario, se podrá instituir tratamiento sintomático

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

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

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

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONSERVESE A TEMPERATURA AMBIENTE

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Envase con 21 grageas

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.140

Elaborado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Irlanda.
Importado por Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:

LLD: 04/Jul/2017

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000.

LLD_Arg_CDSv12.0_04Jul2017_v1

PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

Co-Directora Técnica

IF-2017-2575286-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25752386-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Octubre de 2017

Referencia: 11251-17-0 PROSPECTO NORDETTE CERT 35140

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.27 14:59:28 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.27 14:59:29 -03'00'