



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

DISPOSICIÓN N° 0055

BUENOS AIRES, 04 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019446-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno del REINO UNIDO, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

9) Que las actividades de elaboración 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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



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

DISPOSICIÓN N° 0055

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

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

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

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

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

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

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 0055

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 AZUCENA y nombre/s genérico/s ESTRADIOL VALERATO, DIENOGEST, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BERNABO S.A., 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 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

57
r



DISPOSICIÓN N° **0055**

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

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°:1-0047-0000-019446-10-3

DISPOSICIÓN N°: **0055**

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

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

0055

Nombre comercial: AZUCENA

Nombre/s genérico/s: ESTRADIOL VALERATO + DIENOGEST.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TEODORO VILARDEBO N° 2839/65, CIUDAD
AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AZUCENA.

Clasificación ATC: G03AB08.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción hormonal.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO AMARILLO OSCURO:

Concentración/es: 3 mg DE ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8



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

0055

mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg,
ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 55 mcg,
POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ POLIETILENGLICOL)
1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO
C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ TRIACETINA/ DIOXIDO DE
TITANIO/ LACTOSA) 0.73 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO ROJO CLARO:

Concentración/es: 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 2 mg de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2 mg, DIENOGEST 2 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8
mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg,
ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 15 mcg,
POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ POLIETILENGLICOL)
1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO
C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ TRIACETINA/ DIOXIDO DE
TITANIO/ LACTOSA) 0.73 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO AMARILLO CLARO:

Concentración/es: 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 3 mg de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2 mg, DIENOGEST 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8
mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg,



0055

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

ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 15 mcg,
POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ POLIETILENGLICOL)
1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO
C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / TRIACETINA/DIOXIDO DE
TITANIO/LACTOSA) 0.73 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO ROJO OSCURO:

Concentración/es: 1 mg de ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 1 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8
mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg,
ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 55 mcg,
POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ POLIETILENGLICOL)
1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO
C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ TRIACETINA/ DIOXIDO DE
TITANIO/ LACTOSA) 0.73 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO INACTIVO BLANCO PLACEBO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: -----.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2 mg,
POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/
POLIETILENGLICOL) 1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg,
CELECTOSA 77 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ TRIACETINA/ DIOXIDO



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

DE TITANIO/ LACTOSA) 0.73 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC CON PROTECCION UV

Presentación: 1 ENVASE CALENDARIO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO OSCURO, 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROJO CLARO, 17 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO CLARO, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROJO OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCO PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: 1 ENVASE CALENDARIO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO OSCURO, 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROJO CLARO, 17 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO CLARO, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROJO OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCO PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **0055**


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 II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0055

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

0055



Proyecto de prospecto interno

AZUCENA



**VALERATO DE ESTRADIOL
DIENOGEST
Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina**

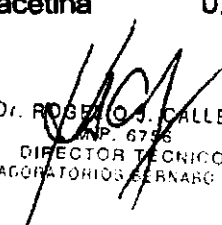
Composición:

Cada comprimido recubierto activo amarillo oscuro -A1- contiene:

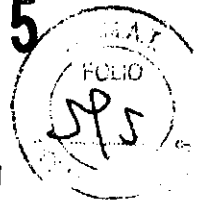
Valerato de Estradiol	3 mg
Celulosa microcristalina	12 mg
Almidón pregelatinizado	10 mg
Povidona K 30	3.8 mg
Croscarmelosa sódica	2.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Polietilenglicol	1.71 mg
Estearato de magnesio	0.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Lactosa/ Dióxido de titanio/ Triacetina	0.73 mg
Oxido de hierro amarillo	55 mcg
Simeticona emulsionada	48.7 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82.5 mg

Cada comprimido recubierto activo rojo claro -A2- contiene:

Dienogest	2 mg
Valerato de Estradiol	2 mg
Celulosa microcristalina	12 mg
Almidón pregelatinizado	10 mg
Povidona K 30	3.8 mg
Croscarmelosa sódica	2.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Polietilenglicol	1.71 mg
Estearato de magnesio	0.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Lactosa/ Dióxido de titanio/ Triacetina	0.73 mg


Dr. ROBERTO J. CALLEJA
C.N.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNARD S.A.

0055



Simeticona emulsionada	48.7 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Oxido de hierro rojo	15 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82.5 mg

Cada comprimido recubierto activo amarillo claro -A3-contiene:

Dienogest	3 mg
Valerato de Estradiol	2 mg
Celulosa microcristalina	12 mg
Almidón pregelatinizado	10 mg
Povidona K 30	3.8 mg
Croscarmelosa sódica	2.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Polietilenglicol	1.71 mg
Estearato de magnesio	0.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Lactosa/ Dióxido de titanio/ Triacetina	0.73 mg
Simeticona emulsionada	48.7 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Oxido de hierro amarillo	15 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82.5 mg

Cada comprimido recubierto activo rojo oscuro -A4-contiene:

Valerato de Estradiol	1 mg
Celulosa microcristalina	12 mg
Almidón pregelatinizado	10 mg
Povidona K 30	3.6 mg
Croscarmelosa sódica	2.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Polietilenglicol	1.71 mg
Estearato de magnesio	0.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Lactosa/ Dióxido de titanio/ Triacetina	0.73 mg
Oxido de hierro rojo	55 mcg
Simeticona emulsionada	48.7 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82.5 mg

Dr. ROGERIO CALLEJA
N.º 1754
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BEANAR S.A.

0055



Cada comprimido recubierto inactivo blanco -A5- placebo contiene:

Celactosa	77 mg
Croscarmelosa sódica	2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Polietilenglicol	1.71 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ Lactosa/ Dióxido de titanio/ Triacetina	0.73 mg
Simeticona emulsionada	48.7 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg

Acción Terapéutica: Anovulatorio oral.


Código ATC: G03AB08

Indicaciones: Anticoncepción hormonal.

Acción farmacológica: AZUCENA es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene Valerato de Estradiol y Dienogest. Los AOC inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además los AOC actúan espesando el moco cervical dificultando 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 (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc) como extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc).

El valerato de estradiol es un estrógeno que inhibe la liberación de hormona folículoestimulante (FSH). El dienogest es un derivado de la nortestosterona que inhibe la liberación de la hormona luteinizante (LH).


Dr. ROSELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BELNABO S.A.

**Farmacocinética:****Valerato de Estradiol**

Absorción: Después de su administración por vía oral, la absorción del valerato de estradiol es completa. Se hidroliza a estradiol y ácido valérico durante su absorción por la mucosa intestinal o en el transcurso del primer paso hepático, dando lugar a estradiol y a sus metabolitos estrona y estriol. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de 70,6 pg/ml entre 1,5 y 12 horas después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg valerato de estradiol en el Día 1.

Metabolismo

El ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Luego de la administración por vía oral, aproximadamente el 3% de la dosis está biodisponible directamente como estradiol. El estradiol sufre un efecto de primer paso hepático extenso y una parte considerable de la dosis administrada se metaboliza en la mucosa gastrointestinal. Aproximadamente el 95% de la dosis administrada por vía oral se metaboliza antes de entrar en la circulación sistémica. Los principales metabolitos son la estrona, el sulfato de estrona y el glucurónido de estrona.

Distribución

En el suero, el 38% del estradiol se fija a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales); el 60%, a la albúmina, y del 2 al 3% circula en forma libre. El estradiol puede inducir ligeramente las concentraciones séricas de la SHBG (efecto dosis-dependiente).

Eliminación

La semivida plasmática del estradiol circulante es de aproximadamente 90 minutos. Debido a la gran cantidad de sulfatos y glucurónidos de estrógeno circulantes, y también a causa de la recirculación enterohepática, la semivida terminal del estradiol está dentro del intervalo de 13 a 20 horas.

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente por orina, y aproximadamente el 10% se excreta en las heces.

Condiciones en estado estacionario

Los niveles de SHBG afectan a la farmacocinética del estradiol. En las mujeres jóvenes, los niveles de estradiol en plasma dependen del estradiol endógeno y el estradiol aportado por AZUCENA. En la fase de tratamiento con 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, en estado estacionario la concentración sérica



máxima de estradiol es de 66,0 pg/ml, y el promedio es de 51,6 pg/ml. A lo largo del ciclo de 28 días se mantuvieron estables las concentraciones mínimas de estradiol entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.

Dienogest:

Absorción

El dienogest se absorbe de forma rápida y prácticamente completa por vía oral. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 91%. Una hora después de la administración oral de un comprimido de AZUCENA que contiene 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 90,5 ng/ml. La farmacocinética del dienogest es dosis-dependiente, dentro del intervalo de 1-8 mg.

La ingestión concomitante de alimentos no tiene ningún efecto clínico relevante sobre la velocidad y cantidad de dienogest que se absorbe.

Distribución

El 10% de dienogest circulante está presente en forma libre, y aproximadamente el 90% se une de manera inespecífica a la albúmina. El dienogest no se une a las proteínas de transporte específicas SHBG y CBG (globulina transportadora de corticosteroides).

Metabolismo

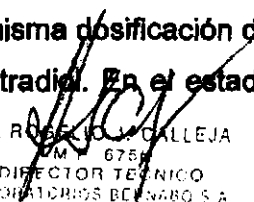
El dienogest se hidroxila y conjuga, mayoritariamente por el CYP3A4. Los metabolitos farmacológicamente inactivos, se excretan rápidamente, por lo que el dienogest corresponde a la fracción principal en el plasma, representando aproximadamente el 50% de los compuestos circulantes.

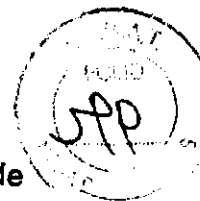
Eliminación

La semivida plasmática del dienogest es de aproximadamente 11 horas. Sólo un 1% se excreta inalterado. El cociente de excreción urinaria/ fecal es de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. Después de la administración por vía oral, el 42% de la dosis se elimina en las 24 primeras horas, y el 63% en 6 días por excreción renal. Un 86% de la dosis se excreta por orina y heces después de 6 días.

Condiciones en estado estacionario

El estado estacionario se alcanza después de 3 días de la misma dosificación de 3 mg de dienogest combinado con 2 mg de valerato de estradiol. En el estado


Dr. ROBERTO CALLEJA
M. 675
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BOGNAR S.A.



estacionario, la concentración sérica mínima es de 11,8 ng/ml, la máxima es de 82,9 ng/ml, y el promedio es de 33,7 ng/ml. Los niveles de SHBG no afectan la farmacocinética de dienogest.

Poblaciones especiales:

No se ha investigado la farmacocinética de AZUCENA en pacientes con la función renal o hepática alterada.

Población pediátrica: No hay datos disponibles sobre el uso en adolescentes menores de 18 años.

Posología – Modo de administración: Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. La toma de los comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido por día, durante 28 días consecutivos. El nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar el último comprimido del envase calendario anterior. La hemorragia por privación suele comenzar durante la toma de los últimos comprimidos del envase calendario y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase calendario. En algunas mujeres, la hemorragia empieza después de tomar los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

Cómo empezar con AZUCENA:


a • Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior:

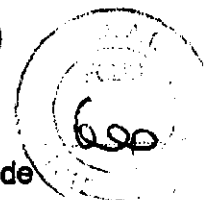
Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo menstrual de la mujer, es decir, el primer día del sangrado menstrual.

b • Sustitución de otro método anticonceptivo combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC, anillo vaginal o parche transdérmico):

Se deberá empezar a tomar AZUCENA al día siguiente de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos, no confundir con los comprimidos inactivos o placebo) de su AOC anterior. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar AZUCENA el día de su retiro.

c • Para sustituir un método basado exclusivamente en gestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI):


Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6796
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNARD S.A.



La píldora de progestágenos solos se puede sustituir cualquier día. Si se trata de un implante o de un SLI, se sustituirá el mismo día de su retirada y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección. En todos estos casos se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera (como el preservativo), durante los 9 primeros días de toma de comprimidos.

d • Después de un aborto en el primer trimestre:

La mujer puede empezar a tomar AZUCENA inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

e • Luego del parto o un aborto en el segundo trimestre:

Se debe recomendar a la mujer que empiece a tomar AZUCENA 21 a 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se aconsejará que adicionalmente utilice un método de barrera durante los 9 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:

El olvido de la toma de los comprimidos placebo (blancos) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados para evitar prolongar de forma no intencionada la toma de comprimidos activos.

Los siguientes consejos se refieren sólo al olvido de comprimidos activos:

Si la mujer se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si el retraso es **mayor de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, **Incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez**. A continuación, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual.

Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado de tomar el comprimido (ver los detalles a continuación), deben utilizarse **medidas anticonceptivas de reserva** (por ejemplo, un método de barrera como el preservativo), según las siguientes instrucciones:


Dr. ROBERTO CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÉ S.A.



Olvidó sólo 1 comprimido y transcurrieron más de 12 horas desde la toma en el horario habitual:

Días 1-2	Comprimidos de color amarillo oscuro (3 mg de Valerato de estradiol)	<p>* Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el siguiente comprimido de la forma habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día).</p>
Días 3-7	Comprimidos de color rojo claro (2 mg Valerato de estradiol + 2 mg Dienogest)	<p>* Continúe tomando los comprimidos de la forma habitual.</p>
Días 8-17	Comprimidos de color amarillo claro (2 mg Valerato de estradiol + 3 mg Dienogest)	<p>* Use un método anticonceptivo adicional durante los 9 días siguientes.</p>
Días 18-24	Comprimidos de color amarillo claro (2 mg Valerato de estradiol + 3 mg Dienogest)	<p>* Deseche el envase calendario actual y empiece inmediatamente con el primer comprimido de un nuevo envase calendario.</p> <p>* Continúe tomando los comprimidos de la forma habitual.</p> <p>* Use un método anticonceptivo adicional durante los 9 días siguientes.</p>
Días 25-26	Comprimidos de color rojo oscuro (1 mg Valerato de estradiol)	<p>* Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el siguiente comprimido de la forma habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día).</p> <p>* El uso de un método anticonceptivo adicional no es necesario.</p>
Días 27-28	Comprimidos blancos (inactivos)	<p>* Deseche el comprimido olvidado y continúe tomando los comprimidos de la forma habitual.</p> <p>* El uso de un método anticonceptivo adicional no es necesario.</p>

Dr. ROSELIO S. CALLEJA
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNARDINI S.A.



No deben tomarse más de dos comprimidos por día.

Si una mujer ha olvidado empezar un nuevo envase calendario o si ha olvidado tomar comprimidos del envase calendario durante los días 3-9, puede estar embarazada (siempre que haya tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido). Cuantos más comprimidos (de los que contienen los dos principios activos combinados durante los días 3-24) se olviden y cuánto más cerca estén de la fase de comprimidos placebo, mayor es el riesgo de embarazo. Si la mujer ha olvidado tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación al final del envase calendario/ comienzo del nuevo envase, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Recomendaciones en caso de alteraciones gastrointestinales:

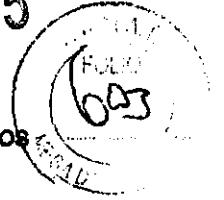
Si se presentan vómitos o diarrea, la absorción de los principios activos puede ser incompleta y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se debe tomar el siguiente comprimido lo antes posible. Este comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las instrucciones referentes al olvido de la toma de comprimidos. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s correspondiente/s necesario/s de otro envase.

Contraindicaciones:

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho o accidente isquémico transitorio).
- Presencia o antecedente de accidente cerebrovascular.
- Presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples, de trombosis venosa o arterial, como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave, dislipoproteinemia grave.
- Predisposición, hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosas o arteriales, como resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III,

Dr. ROGELIO S. CALLEJA
C.P. 675
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS DE ANÁLISIS S.A.



déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

- Pancreatitis, o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos, conocidos o sospechados dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AZUCENA, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Advertencias:

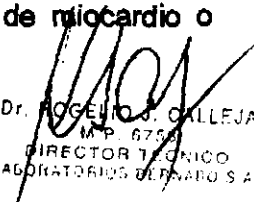
Ante los siguientes factores de riesgo, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular. Si alguno de estos cuadros o de estos factores de riesgo se agrava, se exagera o aparece por primera vez, la mujer debe consultar a su médico, quién decidirá si debe suspender el uso del AOC.

No existen estudios epidemiológicos sobre los efectos de los AOCs que contienen estradiol/ valerato de estradiol. Todas las siguientes advertencias y precauciones se derivan de los datos clínicos y epidemiológicos de los AOCs que contienen *etinilestradiol*.

• Trastornos vasculares

En estudios epidemiológicos se ha observado que el uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (incluyendo AZUCENA) conlleva un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. El TEV tiene una mortalidad asociada del 1-2%.

El tromboembolismo arterial puede manifestarse como infarto de miocardio o accidente isquémico transitorio.


Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPI
S.A



Los síntomas de los acontecimientos trombóticos / tromboembólicos venosos o arteriales, o de un accidente cerebrovascular, pueden incluir:

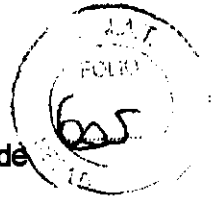
- Dolor y/o inflamación unilateral en los miembros inferiores • Dolor torácico intenso súbito, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo
- Crisis de disnea de aparición brusca • Episodios de tos de inicio repentino
- Cefalea no habitual, intensa y prolongada • Pérdida repentina de visión, parcial o completa • Diplopía • Habla confusa o afasia • Vértigo • Colapso con convulsiones focales o sin ellas • Debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del organismo • Trastornos motores • Abdomen "agudo".

- **El riesgo de que se produzcan acontecimientos tromboembólicos venosos en usuarias de AOCs aumenta con:** • la edad • la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²). • los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser enviada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC. • La inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en los miembros inferiores o traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable suspender la toma del AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarla hasta dos semanas después de que se recupere totalmente la movilidad. Se deberá considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido con antelación la toma de la píldora.

No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

- **El riesgo de que se produzcan acontecimientos tromboembólicos arteriales o un accidente cerebrovascular aumenta con:** • la edad; • el tabaquismo (se debe advertir a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC) • la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²) • antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC. • dislipoproteinemia • migraña hipertensión • enfermedad valvular cardíaca • fibrilación auricular.

Dr. ROBERTO J. CALLEJA
M. P. 6754
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO BERNARDI S.A.



La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial también puede constituir una contraindicación. Hay que tener en cuenta asimismo la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOC que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe suspender el uso de AOC. Se implementará un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Es importante tener en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolismo venoso en el puerperio.

Se han asociado a acontecimientos vasculares adversos diversas afecciones: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de las células falciformes.

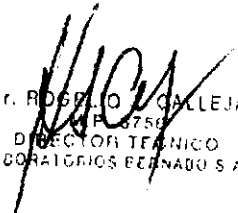
Un incremento en la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata de los AOCs.

• Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOCs por largo tiempo (> 5 años), sin embargo sigue habiendo discusión acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a los efectos de factores de confusión como la conducta sexual u otros, como el virus del papiloma humano (VPH).

Se observó también, que existe un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOCs.

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente, malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intrabdominales con riesgo de vida. Se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial, en mujeres que toman AOCs y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.


Dr. ROSALIO CALLEJA
DIRECCIÓN TÉCNICA
LABORATORIOS BEBÉ S.A.

**Precauciones:**

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOCs.

Se han notificado discretos aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs. Si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire el AOC y trate la hipertensión. Una vez controlada la presión, y si el médico lo considera adecuado, se puede reanudar el uso de AOC.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, aunque la evidencia de su asociación con los AOCs no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

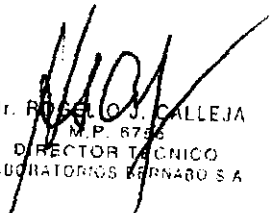
En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

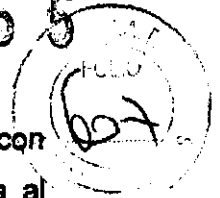
Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del AOC.

Aunque los AOCs pueden tener efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (con < 0,05 mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente.

Durante el uso de AOC se ha registrado un empeoramiento de la epilepsia, de la depresión endógena, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que se vigilarán las pacientes con trastornos de la función cardíaca o renal. En las pacientes con insuficiencia renal terminal el nivel de estrógenos circulantes puede aumentar tras la administración de AOCs.


Dr. ROSELIO J. CALLEJA
M.P. 8756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A



Ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedente de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol mientras estén tomando AOC.

Basado en la presencia de lactosa se contraindica su uso en galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa y de galactosa o deficiencia de lactasa.

Exploración/ consulta médica

Al iniciar o reanudar el uso de AOCs, se deben determinar los antecedentes médicos (incluidos los antecedentes familiares), realizar un examen físico completo y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias.

Los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOCs puede disminuir, por ejemplo, en los siguientes casos: olvido en la toma de comprimidos activos, trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos o uso concomitante de medicamentos.

Control del ciclo

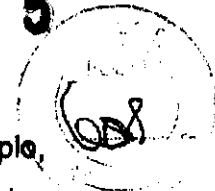
Todos los AOCs pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. Si las irregularidades en el sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán evaluarse causas no hormonales (embarazo – proceso maligno).

Interacciones medicamentosas:

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden producir una hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción.

Metabolismo Hepático: El dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. Pueden producirse interacciones con fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, medicamentos para el VIH (ritonavir y/o nevirapina), griseofulvina y la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). El mecanismo de

Dr. ROQUELINO CALLEJA
C.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO BERNABO S.A.



esta interacción se basa en la inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, enzimas CYP 3A4), que pueden provocar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales. Habitualmente la inducción enzimática máxima no se observa hasta 2–3 semanas, pero puede mantenerse al menos hasta 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas durante periodos cortos (hasta una semana) con cualquiera de los grupos de medicamentos mencionados, deben usar temporalmente un método de barrera (preservativo) además del AOC, durante el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y en los 14 días siguientes a la suspensión.

En el caso de la rifampicina, deben utilizar un método de barrera además del AOC mientras dure la administración de rifampicina y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

En mujeres sometidas a tratamiento crónico con inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método confiable, no hormonal, de anticoncepción.

Los inhibidores conocidos del enzima CYP3A4, como los antimicóticos azólicos, la cimetidina, el verapamilo, los macrólidos, el diltiazem, los antidepresivos y el jugo de pomelo pueden aumentar los niveles plasmáticos de dienogest.

Los inhibidores de la enzima CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina) aumentan los niveles plasmáticos del dienogest y del estradiol.

También se han reportado fallos anticonceptivos con antibióticos tales como penicilinas y tetraciclinas. El mecanismo de este efecto se desconoce.

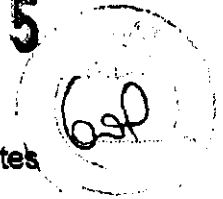
Interacciones de los AOCs sobre otros medicamentos

Los AOCs pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. Los niveles plasmáticos y tisulares pueden aumentar (por ejemplo ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

Interacción con pruebas de laboratorio:

El uso de AOCs puede alterar los resultados de los parámetros bioquímicos de la función hepática, suprarrenal, tiroidea y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y

Dr. ROGERIO CALLEJA
M.D. (S) B.
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO FERNÁNDEZ S.A.



fibrinolisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales.

Embarazo y lactancia:

No se debe usar AZUCENA durante el embarazo.

Si la mujer queda embarazada durante el uso de AZUCENA, debe interrumpirse su administración.

No se deben administrar AOCs durante la lactancia. Pueden eliminarse por la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos; pudiendo afectar al lactante.

Carcinogénesis – mutagénesis – trastornos de la fertilidad:

Los datos preclínicos de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva, no demostraron riesgos especiales en los seres humanos. El potencial cancerígeno del dienogest evaluado en estudios en ratones y ratas, no mostró un aumento de los tumores. Sin embargo, es conocido que los esteroides sexuales pueden propiciar, vinculada a su acción hormonal, el crecimiento de algunos tejidos y tumores hormonodependientes.

Reacciones adversas:

Infeciosas: Raras: Infección fúngica, candidiasis vaginal, infección vaginal, herpes simple, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, tiña versicolor, infección del tracto urinario, vaginitis bacteriana, infección micótica vulvovaginal.

Metabolismo y nutrición: Ocasionales: aumento del apetito. *Raras:* retención de líquidos, hipertrigliceridemia.

Psiquiátricas: Ocasionales: depresión, humor depresivo, disminución o aumento de la libido, trastorno mental, cambios del humor. *Raras:* labilidad afectiva, agresión, ansiedad, disforia, nerviosismo, intranquilidad, trastorno del sueño, estrés.

Sistema Nervioso Central: Frecuentes: cefalea (incluye cefalea tensional); *Ocasionales:* mareo. *Raras:* disminución de la atención, parestesia, vértigo.

Oftalmológicas: Raras: intolerancia a las lentes de contacto.

Vasculares: Ocasionales: hipertensión, migraña (incluye migraña con aura y sin aura). *Raras:* sangrado de venas varicosas, sofocos, hipotensión, dolor venoso.

DR. ROSELIO J. CALLEJA
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BEGAABO S.A.



Gastrointestinales: *Frecuentes:* dolor abdominal (incluye distensión abdominal); *Ocasionales:* diarrea, náuseas, vómitos. *Raras:* estreñimiento, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Hepatobiliares: *Raras:* aumento de la alanina aminotransferasa, hiperplasia nodular focal del hígado.

Dermatológicas: *Frecuentes:* acné. *Ocasionales:* alopecia, prurito (incluye prurito generalizado y exantema prurítico), exantema (incluye exantema macular). *Raras:* reacción alérgica cutánea (incluye dermatitis alérgica y urticaria), cloasma, dermatitis, hirsutismo, hipertrichosis, neurodermatitis, trastorno de la pigmentación, seborrea, trastorno cutáneo (incluye tirantez cutánea).

Musculoesqueléticas: *Raras:* dolor de espalda, espasmos musculares, sensación de pesadez.

Ginecológicas: *Frecuentes:* amenorrea, molestias en las mamas (incluye dolor mamario, trastorno y dolor de pezones), dismenorrea, metrorragia (sangrado intermenstrual, incluye menstruación irregular); *Ocasionales:* aumento de tamaño de la mama, masa mamaria, displasia cervical, metrorragia funcional, dispareunia, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, trastorno menstrual, quiste ovárico, dolor pélvico, síndrome premenstrual, leiomioma uterino, espasmo uterino, secreción vaginal, sequedad vulvovaginal. *Raras:* neoplasia benigna de mama, quiste de mama, sangrado coital, galactorrea, hemorragia genital, hipomenorrea, retraso de la menstruación, ruptura de quiste ovárico, sensación de quemadura vaginal, sangrado uterino/vaginal incluye manchado, olor vaginal, molestia vulvovaginal.

Hematopoyéticas: *Raras:* linfadenopatía.

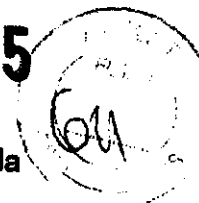
Trastornos generales: *Ocasionales:* irritabilidad, edema. *Raras:* dolor de pecho, fatiga, malestar, disminución de peso.

- Las reacciones adversas graves en las usuarias de AOC, descritas en "advertencias y precauciones" son:

- Trastornos tromboembólicos venosos y arteriales, hipertensión, tumores hepáticos, cloasma, deterioro o aparición de cuadros como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, migraña, epilepsia, mioma uterino, lupus eritematoso sistémico, porfiria, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática.

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.D. 6758
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABU S A

0055



- Los trastornos de la función hepática, agudos o crónicos, pueden requerir la interrupción de la toma de AOC hasta que vuelvan a la normalidad los marcadores de la función hepática.
- Los estrógenos exógenos pueden exacerbar o inducir los síntomas de angioedema, en mujeres con angioedema hereditario.
- En el tratamiento con AOC que contienen etinilestradiol, se han presentado casos de eritema nodoso, eritema multiforme, hipersensibilidad y secreción mamaria, por lo que no puede descartarse su posibilidad de aparición en el tratamiento con AZUCENA.

Sobredosificación:

Los síntomas que pueden presentarse en caso de tomar una sobredosis de los comprimidos activos son: náuseas, vómitos y hemorragia vaginal leve. El tratamiento debe ser sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-8648/4658-7777"

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

Presentación: 1 envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro A1, 5 comprimidos recubiertos rojo claro A2, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro A3, 2 comprimidos recubiertos rojo oscuro A4 y 2 comprimidos recubiertos blancos A5 placebo).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

TEL.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com



www.cuidadofemenino.com.ar

Elaboración: Teodoro Vilardebó 2839 C1417AHO CABA.

Fecha de última revisión: .../.../...

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6754
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Proyecto de rótulos y etiquetas

Contenido: Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos

AZUCENA



**VALERATO DE ESTRADIOL
DIENOGEST
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta
Vencimiento**

Cada comprimido recubierto activo amarillo oscuro -A1- contiene (2):

Valerato de Estradiol	3 mg
Excipientes: c.s.p.	82,5 mg

Cada comprimido recubierto activo rojo claro -A2- contiene (5):

Dienogest	2 mg
Valerato de Estradiol	2 mg
Excipientes: c.s.p.	82,5 mg

Cada comprimido recubierto activo amarillo claro -A3- contiene (17):

Dienogest	3 mg
Valerato de Estradiol	2 mg
Excipientes: c.s.p.	82,5 mg

Cada comprimido recubierto activo rojo oscuro -A4- contiene (2):

Valerato de Estradiol	1 mg
Excipientes: c.s.p.	82,5 mg

Cada comprimido recubierto inactivo blanco -A5- placebo contiene (2):

Excipientes: c.s.p.	82,5 mg
----------------------------	---------

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

**Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30° C,
protegido de la luz.**

Mantener fuera del alcance de los niños

Presentación: 1 envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro A1, 5 comprimidos recubiertos rojo claro A2, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro A3, 2 comprimidos recubiertos rojo oscuro A4 y 2 comprimidos recubiertos blancos A5 placebo).

Dr. ROBERTO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

0055

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:



Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ – CABA

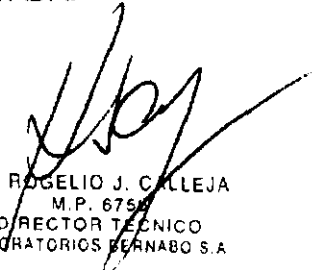
Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com



www.cuidadofemenino.com.ar

Elaboración y envasado: Teodoro Vilardebó 2839 C1417AHO CABA.


Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6794
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019446-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0055, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS BERNABO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AZUCENA

Nombre/s genérico/s: ESTRADIOL VALERATO + DIENOGEST.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TEODORO VILARDEBO Nº 2839/65, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AZUCENA.

✓



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

Clasificación ATC: G03AB08.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción hormonal.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO AMARILLO OSCURO:

Concentración/es: 3 mg DE ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 55 mcg, POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ POLIETILENGLICOL) 1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ TRIACETINA/ DIOXIDO DE TITANIO/ LACTOSA) 0.73 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO ROJO CLARO:

Concentración/es: 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 2 mg de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2 mg, DIENOGEST 2 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 15 mcg, POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/

M



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

TRIACETINA / DIÓXIDO DE TITANIO / LACTOSA) 0.73 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO AMARILLO CLARO:

Concentración/es: 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 3 mg DE DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2 mg, DIENOGEST 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 15 mcg, POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / TRIACETINA / DIOXIDO DE TITANIO / LACTOSA) 0.73 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ACTIVO ROJO OSCURO:

Concentración/es: 1 mg de ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 1 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 12 mg, POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 55 mcg, POVIDONA K 30 3.8 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ POLIETILENGLICOL) 1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ TRIACETINA/ DIOXIDO DE TITANIO/ LACTOSA) 0.73 mg.



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

COMPRIMIDO RECUBIERTO INACTIVO BLANCO PLACEBO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: -----.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2 mg,
POLIETILENGLICOL 6000 30 mcg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/
POLIETILENGLICOL) 1.71 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 48.7 mcg,
CELECTOSA 77 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/ TRIACETINA/ DIOXIDO
DE TITANIO/ LACTOSA) 0.73 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC CON PROTECCION UV

Presentación: 1 ENVASE CALENDARIO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO OSCURO, 5
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROJO CLARO, 17 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS AMARILLO CLARO, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROJO
OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCO PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: 1 ENVASE CALENDARIO CONTENIENDO
28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
AMARILLO OSCURO, 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROJO CLARO, 17
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO CLARO, 2 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS ROJO OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCO
PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses

7



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

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO; desde: 15°C. hasta:
30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BERNABO S.A. el Certificado N°
▶ **56577**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de 04 ENE 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0055**

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