



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0 6 4 3**

BUENOS AIRES, **31** ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013363-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto MERCILON / DESOGESTREL 0,15 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DESOGESTREL 0,15 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg, autorizado por el Certificado Nº 41.031.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 141 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

9

9,



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

0643

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 114 a 119 y los proyectos de prospectos de fojas 47 a 112, desglosando de fojas 47 a 68 y 114 a 115, para la Especialidad Medicinal denominada MERCILON / DESOGESTREL 0,15 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DESOGESTREL 0,15 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg, propiedad de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.031 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al

93

6



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 0643

Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

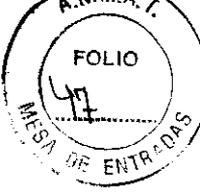
Expediente Nº 1-0047-0000-013363-11-1

DISPOSICIÓN Nº

js

0643

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



0 6 4 3

PROYECTO DE PROSPECTO
Mercilon
Desogestrel – Etinilestradiol
0.15 mg/0.02 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Brasileira

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Desogestrel 0,15 mg
Etinilestradiol 0,02 mg

Excipientes:

Almidón de papa..... 8,00 mg
Povidona 2,40 mg
Ácido esteárico 0,80 mg
Estearato de magnesio 0,08 mg
Dióxido de silicio coloidal 0,80 mg
D-L alfa-tocoferol..... 0,08 mg
Lactosa c.s.p. 80,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

INDICACIONES

Anticoncepción.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC: G03A A09

9)


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


Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales combinados (ACOs) se basa en la interacción de varios factores, considerándose los más importantes entre ellos la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de ofrecer protección frente al embarazo, el uso de ACOs presenta varias ventajas que, junto con las desventajas (ver Advertencias, Reacciones adversas), deberían ser consideradas a la hora de decidir sobre el método de control de la natalidad a usar. El ciclo es más regular, la menstruación suele ser menos dolorosa y la hemorragia menos intensa. Esto último puede dar lugar a una disminución en la aparición de anemias ferropénicas. Aparte de esto, en los ACOs de dosis más elevada (50 mcg de etinilestradiol) hay datos sobre un menor riesgo de mastopatía fibroquística, de quistes de ovario, de enfermedad pélvica inflamatoria, de embarazo ectópico y de cáncer de endometrio y de ovario. Queda por confirmar si esto también es aplicable a los ACOs de dosis más baja.

FARMACOCINÉTICA

Desogestrel

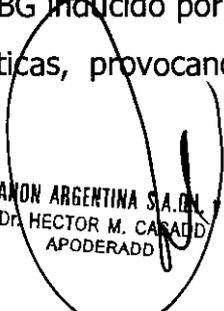
Absorción

El desogestrel administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente y se convierte en etonogestrel. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 2 ng/mL al cabo de aproximadamente 1.5 horas después de la ingestión de una única dosis.

La biodisponibilidad es de 62-81%.

Distribución

El etonogestrel se une a la albúmina del plasma y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo un 2 - 4% de las concentraciones plasmáticas totales del fármaco se encuentra como esteroide libre, un 40 - 70% está unido de forma específica a SHBG. El aumento de SHBG inducido por el etinilestradiol afecta a la distribución en las proteínas plasmáticas, provocando un aumento de la

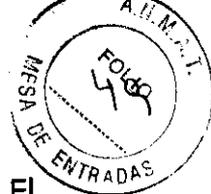


ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I.C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO



Organon Argentina S.A. Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. Nº 15954

0643



fracción unida a SHBG y una disminución de la fracción unida a albúmina. El volumen aparente de distribución del desogestrel es 1,5 L/kg.

Metabolismo

El etonogestrel se metaboliza por completo a través de las vías conocidas del metabolismo de los esteroides. La velocidad de aclaramiento metabólico desde el plasma es aproximadamente 2 mL/min/kg. No se ha encontrado ninguna interacción con el etinilestradiol coadministrado.

Eliminación

Los niveles plasmáticos del etonogestrel descienden en dos fases. La fase terminal de eliminación está caracterizada por una vida media de aproximadamente 30 horas. Desogestrel y sus metabolitos son excretados en una proporción vía urinaria a vía biliar de aproximadamente 6:4.

Condiciones de equilibrio dinámico

La farmacocinética del etonogestrel se ve afectada por los niveles de SHBG, que aumentan al triple por el etinilestradiol. Después de la ingesta diaria, los niveles plasmáticos del etonogestrel aumentan al doble a triple, alcanzando las condiciones de equilibrio dinámico durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 80 pg/mL en 1 - 2 horas luego de la ingestión de una única dosis. La biodisponibilidad absoluta debido a la conjugación presistémica y al metabolismo de primer paso es aproximadamente de 60%.

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

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

Distribución

El etinilestradiol se une en gran proporción, pero no de forma específica a la albúmina plasmática (aproximadamente 98.5%), e induce un aumento de las concentraciones plasmáticas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 5 L/kg.

Metabolismo

El etinilestradiol está sujeto a la conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado, como en el hígado. Se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y estos están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. La velocidad de aclaramiento metabólico del etinilestradiol del plasma es de aproximadamente 5 mL/min/kg.

Eliminación

Los niveles plasmáticos del etinilestradiol descienden en dos fases; la fase terminal de eliminación está caracterizada por una vida media de aproximadamente 24 horas. El fármaco no se excreta en forma inalterada; los metabolitos del etinilestradiol son excretados en una proporción vía urinaria a vía biliar de 4:6. La vida media de la excreción de metabolitos es de aproximadamente 1 día.

Condiciones de equilibrio dinámico

Se alcanzan condiciones de equilibrio dinámico al cabo de 3 - 4 días; los niveles plasmáticos del etinilestradiol son de 30 - 40% mayores en comparación con éstos luego de una dosis única.

Datos preclínicos sobre seguridad

Datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para humanos cuando se utilizan ACOs de la manera recomendada. Esto se basa en estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva a

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

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. Nº 15954

0643



dosis repetidas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La toma de MERCILON

Se deben tomar los comprimidos en el orden indicado en el envase, todos los días más o menos a la misma hora con algo de líquido si es necesario. Hay que tomar un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Cada nuevo envase se comienza tras un intervalo de 7 días sin toma de comprimidos, durante el cual suele aparecer una hemorragia por privación. Ésta suele empezar el segundo o tercer día después del último comprimido y puede no haber terminado antes de comenzar el nuevo envase.

El comienzo con MERCILON

No se han usado anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

La toma de los comprimidos tiene que comenzar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual). Se puede comenzar en los días 2 - 5, pero en ese caso durante el primer ciclo se recomienda usar además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

Cambio a partir de otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (ACO), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe comenzar con MERCILON preferentemente al día siguiente de tomar el último comprimido activo (el último comprimido conteniendo las sustancias activas) de su ACO anterior, pero no más tarde que al día siguiente del intervalo sin toma de comprimidos (o comprimido de placebo) de su ACO anterior. Si un anticonceptivo combinado en la forma de anillo vaginal o parche transdérmico ha sido usado, la mujer debe preferentemente comenzar utilizando MERCILON el día de su extracción, pero no más tarde que el día en que el próximo



ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. Y C.
DR. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. Q.I. Y C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

0043

anillo o parche tendría que ser colocado. El intervalo libre de hormona del método anterior nunca debe extenderse más allá de su duración recomendada.

Si la mujer ha utilizado su método de anticoncepción hormonal combinado consistente y correctamente durante los 7 días previos y si es razonablemente seguro que no está embarazada, ella también podría cambiar el uso de su anticonceptivo hormonal combinado anterior a MERCILON en cualquier día del ciclo.

Cambio a partir de un método de progestágenos solo (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino de liberación de progestágeno (SIU)

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora (de un implante o SIU, el día de su extracción; de un inyectable, el día previsto para la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que use además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

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

Para mujeres durante la lactancia, ver Sección Embarazo y Lactancia.

Se debe aconsejar a las mujeres comenzar el día 21 a 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. En caso de comenzar más tarde, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si ya han tenido lugar las relaciones sexuales, ha de excluirse la posibilidad de embarazo antes del comienzo real del uso del ACO o la mujer tiene que esperar a que se presente su primera menstruación.

Comportamiento en caso de olvidar la toma de comprimidos

2

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

Organon Argentina S.A. Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

Si la usuaria se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe seguir tomando los restantes comprimidos a la hora habitual.

Si se retrasa **más de 12 horas** en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. El comportamiento en caso de olvidar la toma de comprimidos puede regirse por las dos reglas básicas siguientes:

1. Nunca hay que suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días consecutivos.
2. Hacen falta 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para conseguir una adecuada supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, se puede dar el siguiente consejo en la práctica diaria:

• **Semana 1**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego continuará tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Además, se debe usar un método de barrera, tal como un preservativo, durante los 7 días siguientes. Si han tenido lugar relaciones sexuales en los 7 días anteriores, hay que considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se hayan olvidado y cuanto más cerca estén del intervalo normal sin toma de comprimidos, mayor es el riesgo de un embarazo.

• **Semana 2**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego continuará tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si no ha sido así, o si se olvidó de más de 1 comprimido,

0643

se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

• **Semana 3**

Hay un gran riesgo de que la seguridad disminuya por la proximidad al intervalo sin toma de comprimidos. No obstante, todavía se puede evitar la disminución de la protección anticonceptiva ajustando la pauta de toma de comprimidos. Siguiendo cualquiera de las dos opciones siguientes no hará falta, por lo tanto, tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. Si no ha sido así, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones y que tome también precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego continuará tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Hay que comenzar el nuevo envase en cuanto se termine el actual, es decir, no debe haber interrupción alguna entre los envases. No es probable que la usuaria tenga una hemorragia por privación hasta terminar el segundo envase, pero podría presentar un manchado o una hemorragia de disrupción durante los días de toma de comprimidos.
2. Se podría también aconsejar a la mujer que suspenda la toma de comprimidos del envase actual. Tendría entonces un intervalo sin toma de comprimidos de hasta 7 días, incluyendo los días en los que olvidó la toma de comprimidos, y seguiría a continuación con el nuevo envase.

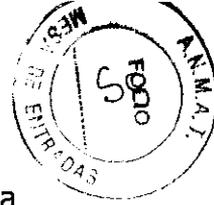
Si la mujer olvidó tomar comprimidos, y no ha tenido a continuación ninguna hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

23

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

5043



Si la mujer se ha olvidado de la toma de comprimidos y subsecuentemente no ha tenido hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En el caso de tener trastornos gastrointestinales severos, la absorción podría no ser completa y se tienen que tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si los vómitos tienen lugar en las 3 - 4 horas después de la toma del comprimido, son válidos los consejos que para el caso de olvidar comprimidos se daban en la Sección Comportamiento en caso de olvidar la toma de comprimidos. Si la mujer no quiere cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, tiene que sacar el comprimido o comprimidos adicionales necesarios de otro envase.

Cómo retrasar un período o cambiar períodos

El retraso de un período no es una indicación para el producto. Sin embargo, en casos excepcionales, para retrasar un período la mujer debe continuar con los comprimidos blancos de otro envase de MERCILON sin el intervalo sin toma de comprimidos. El período puede ser retrasado, hasta una duración máxima de 7 días, hasta el final del segundo envase. Durante la prolongación, la mujer podría presentar hemorragia por disrupción o manchado. El consumo regular de MERCILON es reanudado luego del intervalo de 7 días sin toma de comprimidos.

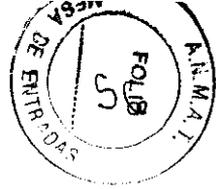
Para cambiar su período a otro día de la semana diferente al que la mujer está habituada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte el siguiente intervalo sin toma de comprimidos cuantos días desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de no tener sangrado por privación y experimentar sangrado por disrupción y manchado durante el uso del siguiente envase (sólo cuando retrase un período).

CONTRAINDICACIONES

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

05/13



No se deben usar anticonceptivos orales combinados (ACOs) si se presenta cualquiera de las situaciones que se citan a continuación. En caso de que alguna de ellas aparezca por primera vez durante el uso con el ACO, se debe interrumpir éste inmediatamente.

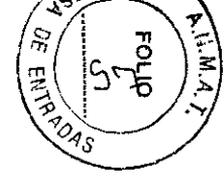
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) o bien condiciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
- Antecedentes de migraña severa o recurrente, ambas con síntomas neurológicos focales (ver Advertencias).
- Diabetes mellitus con alteraciones vasculares.
- La presencia de múltiples factores de riesgo, o de uno grave, relacionados con la trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación (ver en "Advertencias").
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de alteraciones hepáticas graves mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a ser normales.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de tumores malignos influenciados por esteroides sexuales (es decir, de los órganos genitales o mamas).
- Hiperplasia endométrica.
- Hemorragias vaginales sin diagnosticar.
- Existencia o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

✓

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

0643



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Advertencias

Si se presenta cualquiera de las situaciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deben sopesar los beneficios del uso del ACO frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y se deben discutir con ella antes de que decida empezar a usarlo. En caso de exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. Él debe decidir entonces si el uso del ACO se debe suspender.

1. Trastornos circulatorios

- El uso de un ACO conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con el no uso. Se considera que la incidencia de TEV es de 5 – 10 casos cada 100.000 mujeres años en no usuarias de anticonceptivos orales. El riesgo en exceso de TEV es mayor durante el primer año en el que la mujer utiliza un ACO. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se estima en 60 casos cada 100.000 embarazos. El TEV es fatal en 1 – 2% de los casos.
- Se ha hallado en varios estudios epidemiológicos, que las mujeres utilizando ACOs con etinilestradiol, mayormente a una dosis de 30 mcg, en combinación con una progestina como desogestrel, tienen un riesgo incrementado de TEV comparado con aquéllas que utilizan ACOs que contienen menos de 50 mcg de etinilestradiol y la progestina levonorgestrel.
- Para productos conteniendo 30 mcg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno, en comparación con aquéllos que contienen menos de 50 mcg de etinilestradiol y levonorgestrel, se estima que el riesgo relativo general de TEV se encuentra entre 1.5 y 2.0. La incidencia de TEV para los ACOs que contienen levonorgestrel y menos de 50 mcg de etinilestradiol, es de aproximadamente 20 casos cada 100.000 mujeres-años de uso. Para MERCILON la incidencia es de aproximadamente 30 – 40 casos cada 100.000 mujeres años de uso: es decir, un adicional de 10 – 20 casos cada 100.000

9)

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

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

mujeres-años de uso. El impacto del riesgo relativo de TEV en relación al número de casos adicionales es mayor en mujeres durante el primer año de uso de un ACO, cuando el riesgo de TEV es mayor para todos los ACOs.

- El riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas venosas aumenta con:
 - la edad;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven). Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2);
 - inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso del ACO (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
 - y posiblemente también con venas varicosas y tromboflebitis superficial espontánea. No existe consenso acerca del posible papel de estas condiciones en la etiología de trombosis venosa.
- El uso de ACOs ha sido asociado con un aumento del riesgo de infarto de miocardio agudo (IMA) o stroke, un riesgo que es fuertemente influenciado por la presencia de otros factores de riesgo (por ejemplo, tabaquismo, presión sanguínea elevada y la edad) (ver también debajo). Estos eventos ocurren raramente. No se han llevado a cabo estudios para investigar el riesgo de IMA durante el uso de MERCILON.
- El riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - dislipoproteinemia;

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2);
 - hipertensión;
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido trombosis arterial a una edad relativamente joven). Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.
- En casos extremadamente raros, se ha reportado en usuarias de ACOs la presencia de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas. No hay consenso si la ocurrencia de estos eventos está asociada con el uso de ACOs.
 - Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: dolor unilateral y/o hinchazón en las piernas; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopía; lenguaje cercenado o afasia; vértigo; síncope con o sin epilepsia focal; debilidad o entumecimiento muy marcado de los músculos que afecta repentinamente a un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo". La presencia de uno o más de estos síntomas podría ser razón para la suspensión inmediata del uso de MERCILON.
 - Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), y anemia de células falciformes.

88

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

Organon Argentina S.A. Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

- Debe considerarse el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre "Embarazo y Lactancia", ver Sección Embarazo y Lactancia).
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de ACO (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para la inmediata interrupción del tratamiento con ACO.
- Entre los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial se incluyen la resistencia a la Proteína C Activada (APC), la hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina- III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, lupus anticoagulante).
- Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el correcto tratamiento de una circunstancia médica podría reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de ACOs.

2. Tumores

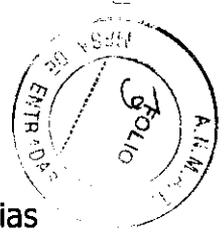
- Estudios epidemiológicos indican que el uso de anticonceptivos orales a largo plazo es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, continúa existiendo incertidumbre acerca del grado en que estos efectos son influenciados por factores de confusión (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera).
- En un meta-análisis realizado con 54 estudios epidemiológicos se ha demostrado que existe un ligero incremento del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de padecer cáncer de mama diagnosticado entre mujeres que están usando actualmente ACOs. Este incremento desaparece gradualmente durante el transcurso de los 10 años posteriores a haber dejado de usar ACOs. Debido a que el cáncer de mama es raro entre mujeres menores de 40 años, el

91

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

91823



aumento en el número de diagnósticos de cánceres de mama entre usuarias habituales y recientes de ACOs es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan ninguna evidencia de relación causal. La pauta observada de incremento del riesgo puede ser debida a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama entre las usuarias de ACOs, a los efectos biológicos de los ACOs o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados entre las usuarias de ACOs tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han usado nunca.

- En casos raros se han reportado entre las usuarias de ACOs tumores hepáticos benignos, y aún más raramente, malignos. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragias intraabdominales con peligro de muerte. En el caso de que se presentase dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que están tomando ACOs, se debe considerar la posibilidad de existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

3. Otras condiciones

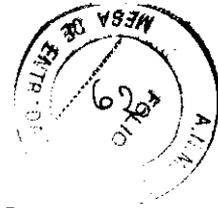
- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, podrían tener un mayor riesgo de padecer pancreatitis si usan ACOs.
- Aunque se han reportado pequeños incrementos de la presión sanguínea en muchas mujeres tomando ACOs, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No se ha establecido ninguna relación entre el uso de ACOs y la hipertensión clínica. No obstante, si se desarrolla una hipertensión persistente clínicamente significativa durante el uso de un ACO, entonces lo prudente es que el médico retire el ACO y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, se puede reanudar el uso del ACO, si se logran obtener valores normotensos con un tratamiento antihipertensivo.

dy,

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. Nº 15954

0643



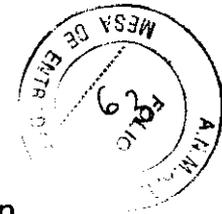
- Se han reportado la aparición o la agravación de las siguientes condiciones tanto en caso de embarazo como en caso de uso de ACOs, pero la evidencia de una asociación con el uso de ACOs no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado a colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gestationis; pérdida de la audición asociada a otosclerosis; angioedema (hereditario).
- En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática, podría ser necesaria la interrupción del uso del ACO hasta que los índices de la función hepática vuelvan a ser normales. En caso de recurrencia de la ictericia colestática y/o prurito colestático que se presentó previamente durante el embarazo o uso de esteroides sexuales, es necesario interrumpir el tratamiento con ACOs.
- Aunque los ACOs podrían afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia alguna de que sea necesario modificar la pauta terapéutica en las diabéticas que usan ACOs. No obstante, las mujeres diabéticas deben ser sometidas a una observación más estrecha mientras estén tomando ACOs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado al uso de ACOs.
- Se puede presentar cloasma en algunas ocasiones, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tengan tendencia a padecer cloasma deberían evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras están tomando ACOs.
- MERCILON contiene < 80 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar esta medicina.

ya,

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

Organon-Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

0643



Al momento de determinar el/los método(s) de anticoncepción, toda la información mencionada anteriormente debe ser tenida en cuenta.

Examen y seguimiento médico

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con MERCILON se debe hacer una historia médica completa (incluyendo historia familiar) y se debe descartar el embarazo. Se debe medir la presión arterial y se debe llevar a cabo un examen físico, orientándose en las contraindicaciones (Sección Contraindicaciones) y en las advertencias (Sección Advertencias). Se debe instruir a la mujer de leer cuidadosamente el prospecto y seguir los consejos dados. La frecuencia y naturaleza de chequeos periódicos adicionales se debe basar en las guías prácticas establecidas y deben ser adaptados para cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no ofrecen protección frente a las infecciones por HIV (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

La eficacia de los ACOs puede verse reducida en caso de olvido de comprimidos (Sección Comportamiento en caso de olvidar la toma de comprimidos), trastornos gastrointestinales (Sección Consejo en caso de trastornos gastrointestinales) o medicación concomitante (Sección Interacción con otros medicamentos).

Las preparaciones conteniendo la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben ser usadas mientras se esté tomando MERCILON, dado que esto puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas y una reducción de los efectos clínicos de MERCILON (ver Interacciones).

Reducción del control del ciclo

Con todos los ACOs, pueden presentarse hemorragias irregulares (manchados o hemorragias de disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por

9)

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

Organon Argentina S.A. Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tiene sentido después de un plazo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si persisten las irregularidades en las hemorragias o aparecen después de haber tenido ciclos regulares, entonces hay que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas las medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos ginecológicos o embarazos. Entre ellas está el legrado.

En algunas mujeres podría no presentarse la hemorragia por privación durante el intervalo sin toma de comprimidos. Si se ha tomado el ACO según las instrucciones descritas en la Sección Posología y Forma de Administración es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el ACO no ha sido tomado de acuerdo a estas instrucciones antes de la primera falta de hemorragia de privación o si faltan dos de ellas, hay que asegurarse de la ausencia de embarazo antes de proseguir con el uso del ACO.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otras drogas podrían provocar una hemorragia por disrupción y el embarazo. Las siguientes interacciones se han reportado en la literatura:

Metabolismo hepático: las interacciones pueden ocurrir con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede resultar en un aclaramiento elevado de las hormonas sexuales (por ejemplo, las hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos conteniendo Hierba de San Juan). La máxima inducción enzimática no suele verse en las primeras 2 a 3 semanas, pero después puede mantenerse durante al menos 4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

91,



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



Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

También se han reportado fracasos anticonceptivos con los antibióticos, como son las ampicilinas y las tetraciclinas. El mecanismo de este efecto no ha sido elucidado.

Las mujeres bajo tratamiento con cualquiera de las clases de fármacos o fármacos antes mencionados deben usar temporalmente un método de barrera además del ACO, o elegir otro método de anticoncepción. Con fármacos inductores de enzimas microsomales, un método de barrera debe ser utilizado durante el tiempo de la administración concomitante con dicha droga y por 28 días después de su interrupción. En el caso del tratamiento a largo plazo con fármacos inductores de enzimas microsomales, se debe considerar otro método de anticoncepción. Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto la rifampicina y griseofulvina, que también inducen las enzimas microsomales) deben utilizar un método de barrera además del ACO hasta 7 días luego de la interrupción. Si la administración concomitante del medicamento se extiende más allá del último comprimido del envase del ACO, se debe comenzar uno nuevo sin dejar el habitual intervalo sin toma de comprimidos.

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otras drogas. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Nota: se debe consultar la información de prescripción de las medicaciones concomitantes para identificar interacciones potenciales.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, que incluyen parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas como globulina transportadora de corticosteroides, fracciones lipídicas/lipoproteicas y parámetros del metabolismo de carbohidratos, de la coagulación y de la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro de los límites normales de laboratorio.

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. Y C.
Dr. HECTOR MICALADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. Q.I. C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

Embarazo y Lactancia

MERCILON no está indicado en el embarazo. Si el embarazo ocurre durante el tratamiento con MERCILON, se debe suspender por completo la toma de más comprimidos. Sin embargo, la mayoría de estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento de los defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que han usado ACOs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico en caso de toma accidental de ACOs al principio del embarazo.

Los ACOs pueden afectar la lactancia, ya que pueden reducir la cantidad de la leche materna y cambiar su composición. Por lo tanto, generalmente se desaconseja su uso hasta que la madre lactante haya destetado por completo a su hijo. Se pueden excretar por la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos, pero no hay indicios de que ello perjudique la salud del niño.

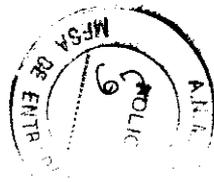
REACCIONES ADVERSAS

Los efectos no deseados relacionados posiblemente que han sido reportados en usuarias de MERCILON o de ACOs en general, se listan en la tabla debajo¹:

Clasificación por Sistema Órgano	Comunes (> 1/100)	Poco comunes (>1/1000 y < 1/100)	Raros (< 1/1000)
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición		Retención de líquidos	
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo, Humor alterado	Libido disminuida	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Vómitos, diarrea	
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		Rash, urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Dolor de mamas, Tensión mamaria	Hipertrofia mamaria	Secreción vaginal, secreción mamaria
Investigaciones	Aumento de peso		Disminución de peso

¹ Se lista el término MedDRA (versión 11.0) más apropiado para describir una determinada reacción adversa. No se listan los sinónimos o condiciones relacionadas, pero también deben ser tenidos en cuenta.

0343



Un número de efectos no deseados que han sido reportados en mujeres que utilizan ACOS se discuten en detalle en la sección Advertencias y Precauciones especiales de uso. Estos incluyen: trastornos tromboembólicos venosos; trastornos tromboembólicos arteriales; hipertensión; tumores hormonodependientes (por ejemplo, tumores hepáticos, cáncer de mama); cloasma.

SOBREDOSIFICACIÓN

No han habido reportes de efectos nocivos graves por sobredosificación. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragias vaginales ligeras. No existe antídoto alguno y se debe seguir con tratamientos que sean meramente sintomáticos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos:

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

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se han observado efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en sitio seco al abrigo de la luz entre 2° C y 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIÓN

Envase calendario conteniendo 21 comprimidos.

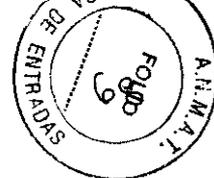
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

st,

ORGANON ARGENTINA S.A.QU.Y.C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

0673



Certificado N° 41.031

Elaborado en Rua João Alfredo, 353 - San Pablo, Brasil.

Importado y Comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.

Laboratorio: Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone, Farmacéutico

Última Revisión ANMAT:

RA 0111 EU S8 (REF 6.0)

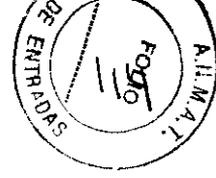
01



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



Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954



0643

PROYECTO DE RÓTULOS

Mercilon

Desogestrel – Etinilestradiol

0.15 mg/0.02 mg

Envase calendario conteniendo 21 comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Brasileira

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Desogestrel 0,15 mg

Etinilestradiol 0,02 mg

Excipientes:

Almidón de papa..... 8,00 mg

Povidona 2,40 mg

Ácido esteárico 0,80 mg

Estearato de magnesio 0,08 mg

Dióxido de silicio coloidal 0,80 mg

D-L alfa-tocoferol..... 0,08 mg

Lactosa c.s.p. 80,0 mg

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en sitio seco al abrigo de la luz entre 2° C y 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

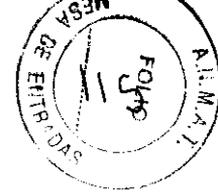
Certificado N° 41.031

Elaborado en Rua João Alfredo, 353 - San Pablo, Brasil.

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

0643



Importado y Comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.

Laboratorio: Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone, Farmacéutico

Lote N°:

Vto.:

91

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954