



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

DISPOSICIÓN N°

0046

BUENOS AIRES,

02 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009202-11-1 y agregado N° 1-0047-0000-011599-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para la paciente, para la Especialidad Medicinal denominada DAMSELLA / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg, aprobada por Certificado N° 52.001.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

DISPOSICIÓN N° 0046

Que a fojas 93 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para la paciente, presentado para la Especialidad Medicinal denominada DAMSELLA / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg, aprobada por Certificado N° 52.001 y Disposición N° 0670/05 propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 71 a 152, del expediente N°: 1-47-009202-11-1 y de fojas 52 a 69, del expediente N°: 1-47-011599-11-3.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0670/05 los prospectos autorizados por las fojas 71 a 97 (Exp.N°: 1-47-009202-11-1) y de fojas 52 a 57 (Exp.N°: 1-47-011599-



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

DISPOSICIÓN N° **0046**

11-3), de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.001 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009202-11-1 y agregado N° 1-0047-011599-11-3

DISPOSICIÓN N° **0046**

js

**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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0.0.4.6**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.001 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DAMSELLA / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0670/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005567-03-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de Información para la paciente.-	- Anexo de Disposición N° 4455/07.-	Prospectos de fs. 71 a 152, del expediente N°: 1-47-009202-11-1, corresponde desglosar de fs. 71 a 97. Información para la paciente de fs. 52 a 69, del expediente N°: 1-47-011599-11-3, corresponde desglosar de fs. 52 a 57.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.001
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....02 ENE 2013.....,del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-009202-11-1 y agregado N° 1-0047-011599-
11-3

DISPOSICIÓN N° **0046**

js

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

0046



Proyecto de prospecto interior del envase:

DAMSELLA®

**DROSPIRENONA 3 mg
ETINILESTRADIOL 0,02 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto activo naranja contiene:

Drospirenona	3,000 mg
Etinilestradiol	0,020 mg
Lauril sulfato de sodio.....	1,600 mg
Povidona.....	3,200 mg
Almidón de maíz.....	8,000 mg
Lactosa Monohidrato.....	36,780 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	3,000 mg
Croscarmelosa sódica	3,200 mg
Almidón pregelatinizado	4,000 mg
Celulosa microcristalina.....	16,800 mg
Estearato de magnesio	0,400 mg
Oxido de hierro amarillo	0,0433 mg
Oxido de hierro rojo	0,0030 mg
OpadryYS-1-7003 Blanco	0,9382 mg
Opaglos AG - 7350.....	0,0155 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inerte) contiene:

Celactosa.....	77,200 mg
Croscarmelosa sódica.....	1,600 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	1,200 mg
Opadry YS - 1 - 7003 Blanco	0,9845 mg
Opagios AG - 7350.....	0,0155 mg

ACCION TERAPEUTICA

Anticonceptivo oral. Anovulatorio.

INDICACIONES

DAMSELLA® está indicado como anticonceptivo hormonal oral.

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniaca
ADELMO F. ABENIACA
 APODERADO
 D.N.I. 4.024.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. N° 9957

0046



DAMSELLA® también está indicado para el tratamiento de los síntomas del trastorno disforico premenstrual (TDPM) en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral como su método anticonceptivo. No se ha evaluado la eficacia de DAMSELLA® para el TDPM cuando es utilizado durante más de tres ciclos menstruales.

DAMSELLA® no ha sido evaluado para el tratamiento del síndrome premenstrual.

DAMSELLA® está indicado para el tratamiento del acné vulgaris moderado en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral como su método anticonceptivo.

ACCION FARMACOLOGICA

El efecto sinérgico del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) desde el comienzo del ciclo ovárico, inhibe la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotrofinas. Específicamente, los progestágenos inhiben la liberación de hormona luteinizante (LH), necesaria para la ovulación, y los estrógenos inhiben la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH). Como resultado de estos cambios, generalmente se inhibe la ovulación. Otros efectos incluyen el retraso madurativo del endometrio y la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período ovulatorio.

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan inhibiendo a las gonadotrofinas.

En estudios preclínicos de unión a los receptores se demostró que la drospirenona, que es un análogo de la espironolactona, tiene gran afinidad por los receptores de progesterona y mineralocorticoides y menor afinidad (similar a la progesterona) por los receptores androgénicos. No se observó unión a los receptores estrogénicos

En dosis terapéuticas Drospirenona también presenta propiedades antiandrógenas y leves propiedades mineralocorticoides. No presenta ningún efecto estrógeno, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona.

De los estudios clínicos se deduce que las leves propiedades mineralocorticoides de Drospirenona-Etinilestradiol tienen un leve efecto natriurético.

FARMACOCINÉTICA

Drospirenona

Absorción: la drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Luego de una sola administración oral se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml dentro de 1 a 2 horas y su biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La simultánea ingestión de alimentos no influye sobre la

n

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA YOFMI GRECO
INGENIERA TÉCNICA
M.C.P. Nº 9957

0046



biodisponibilidad.

Al cabo de la toma oral la distribución de la drospirirenona en suero desciende en dos etapas caracterizadas por tiempos medios de 1,6 +/- 0,7 horas y 27,0 +/- 7,6 horas. Sólo del 3% al 5% de las concentraciones totales de la drospirinona en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. La drospirirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (corticoid binding globulin, CBG). El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de la drospirirenona es de 3,7-4,2 l/kg. La metabolización de la drospirirenona es completa. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, la drospirirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4. La tasa de eliminación del suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg.

La eliminación de la drospirirenona se produce en dos fases de disminución sérica. La fase de eliminación final se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 horas. La drospirirenona no se excreta en forma inalterada y sus metabolitos se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es de aproximadamente 40 horas.

Etinilestradiol

Luego de la ingestión del etinilestradiol la absorción es rápida y completa.

El etinilestradiol sufre un efecto inactivador de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, siendo la biodisponibilidad aproximadamente entre 38 y 48%. Es metabolizado en el hígado por enzimas del complejo enzimático del citocromo P450.

Se elimina con la orina y las heces como conjugados glucurónidos y sulfatos alcanzando, posteriormente, la circulación enterohepática. La vida media de eliminación es de 18±4,7 horas. El etinilestradiol se distribuye uniéndose en gran medida de forma inespecífica a la albúmina sérica e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del etinilestradiol es de 2,8-8,6 l/kg de peso corporal y se une aproximadamente en un 98% con proteínas del plasma. El etinilestradiol induce la síntesis de la globulina de SHBG y la globulina CBG en el hígado.

El etinilestradiol pasa en reducida cantidad a la leche materna al 0,02% de la dosis.

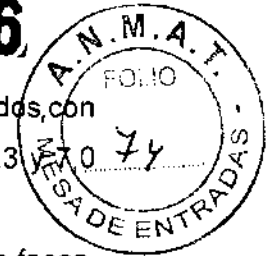
El etinilestradiol presenta un metabolismo que es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.A. Nº 9057

0046



hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados, con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que oscila entre 2,3 ml/min/kg.

Las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen con una eliminación en dos fases, caracterizadas por vidas medias de 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. El etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos del etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día aproximadamente. En situaciones especiales tales como en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda (ver en la sección *Contraindicaciones*) está contraindicado. Existe la posibilidad potencial de que se presente hiperpotasemia en las pacientes con deterioro renal cuyo potasio sérico esté en el rango de referencia más alto y que estén, concomitantemente, utilizando drogas ahorradoras de potasio.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Iniciar el tratamiento con DAMSELLA® el primer día del ciclo menstrual, es decir el primer día de la menstruación. Comenzar con el comprimido correspondiente al día de la semana de la toma, continuar con 1 comprimido todos los días, respetando el orden indicado en el envase, hasta finalizar los 24 comprimidos naranja (activos), seguido de los 4 comprimidos blancos (inertes). Luego, comenzar un nuevo envase procediendo nuevamente en la forma antes indicada. De esta manera comenzará un nuevo envase el mismo día de la semana en que se inició el anterior.

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior): los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). También se puede empezar en los días 2-5, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.
- Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC):
 - De 21 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar DAMSELLA® el día siguiente al de la toma del último comprimido de su AOC anterior (día 22), ó a más tardar el día siguiente al periodo de descanso usual de 7 días (día 29).
 - De 28 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar DAMSELLA® el día siguiente al periodo en que tomaba los comprimidos inertes (día 29) ó al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior (día 22).
- Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un dispositivo intrauterino (DIU) de liberación de progestágeno: la mujer puede sustituir la

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
D. GA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
M.C. Nº 03/57

0046



minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un DIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre de embarazo: la mujer puede comenzar a tomarlo de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.
- Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre de embarazo: para mujeres lactantes, véase *Embarazo y Lactancia*. Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 a 28 después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Los comprimidos blancos (inertes) olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse del envase para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos (inertes). La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de los comprimidos naranja (activos): la protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa **menos de 12 horas**. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si la toma de un comprimido se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido es:

- **Semana 1:** la mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté de la fase de toma de comprimidos blancos (inertes), mayor es el riesgo de un embarazo.
- **Semana 2:** la mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado los comprimidos correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así, o si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, se le

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
CASA NOTIFICORCO
D. N. I. 4.094.086

0046



debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

- Semana 3 y 4: si la mujer olvida tomar dos comprimidos naranja (activos) seguidos, se debe descartar el resto de los comprimidos del envase y comenzar uno nuevo el mismo día. Si olvida tomar 3 o más comprimidos naranja (activos) seguidos durante cualquier semana debe descartar el resto de los comprimidos del envase y comenzar uno nuevo el mismo día.

La mujer puede quedar embarazada si tiene relaciones sexuales en los 7 días siguientes a comenzar la toma del nuevo envase. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo de barrera.

La mujer puede no tener su período ese mes, pero es esperado que así suceda. Sin embargo, si no tiene su período dos meses seguidos, se deberá descartar la posibilidad de un embarazo.

Si olvida tomar alguno de los 4 comprimidos blancos (inertes) deberá descartar esos comprimidos que no tomó y seguir tomando un comprimido por día hasta que el envase esté vacío. No necesita utilizar otro método anticonceptivo de barrera.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección *Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido*. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, tomará el comprimido o comprimidos extra que necesite de otro envase.

CONTRAINDICACIONES

- Diagnóstico, presunción o antecedentes de tromboflebitis, trombosis venosa profunda o trastornos tromboembólicos.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de enfermedad arterial cerebrovascular y/o coronaria.
- Valvulopatías y/o arritmias trombogénicas.
- Hipertensión arterial severa y/o no controlada.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Cefalea con síntomas neurológicos focales.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de cáncer de mama.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de carcinoma de endometrio u otra neoplasia estrógeno-dependiente.

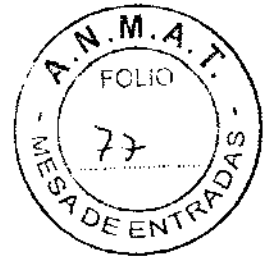
R

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4 094 081

GADOR S.A.
ALCAZOBES MI CRICO
DIRECCION GENERAL
2007

- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Sangrado vaginal anormal de causa no diagnosticada.
- Ictericia colestásica del embarazo o antecedentes de ictericia con el uso de anticonceptivos orales.
- Disfunción hepática o enfermedad hepática activa. Trastornos graves de la función hepática. Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Tumor hepático (benigno o maligno)
- Trombofilias adquiridas o hereditarias.
- Pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave (existente o antecedentes).
- Consumo elevado de cigarrillos (≥ 15 cigarrillos por día) y edad mayor de 35 años.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

0046



ADVERTENCIAS

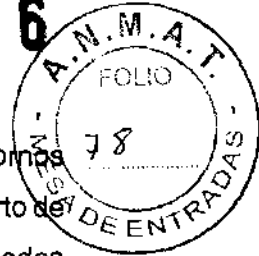
El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de experimentar efectos secundarios cardiovasculares graves asociados con el uso de anticonceptivos orales. Dicho riesgo aumenta con la edad y con el consumo elevado de cigarrillos (15 o más cigarrillos por día) y es mayor en las mujeres de más de 35 años de edad. Se debe advertir muy seriamente a las mujeres que usan anticonceptivos orales que no deben fumar.

Damsella[®] contiene lactosa en su formulación.

Damsella[®] contiene 3 mg de la progestina drospirenona, la cual posee una actividad antiminerlocorticoide comparable a la de una dosis de 25 mg de espironolactona, por lo que tiene el potencial de provocar hiperpotasemia en pacientes de alto riesgo. Damsella[®] no debe ser utilizado en pacientes con enfermedades que predispongan a la hiperpotasemia (como la insuficiencia renal, la disfunción hepática y la insuficiencia suprarrenal). En pacientes con enfermedades o trastornos crónicos que estén bajo tratamiento diario y prolongado con medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio sérico, se deben controlar los niveles de potasio en suero durante el primer ciclo de tratamiento. Entre las drogas que pueden elevar el potasio sérico se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), los antagonistas del receptor de angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio, la heparina, los antagonistas de la aldosterona y algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.
 OLGA HOLMI GONZALEZ
 INGENIERA TECNICA
 M.C. N° 1007



El uso de anticonceptivos orales se asocia con un aumento en el riesgo de varios trastornos graves, incluyendo eventos trombóticos y tromboembólicos venosos y arteriales (como infarto de miocardio, tromboembolismo y accidente cerebrovascular), neoplasia hepática, enfermedades de la vesícula biliar e hipertensión arterial. El riesgo de morbilidad grave o de mortalidad es muy bajo en mujeres sanas sin factores predisponentes, pero aumenta significativamente en presencia de otros factores de riesgo subyacentes, como ciertas trombofilias hereditarias o adquiridas, cirugía o trauma con un mayor riesgo de trombosis, hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes mellitus.

Los médicos que prescriban anticonceptivos orales deben conocer los riesgos que se detallan a continuación. La información que aparece en este prospecto está basada principalmente en estudios llevados a cabo en pacientes que utilizaron anticonceptivos orales con concentraciones de estrógenos y progestágenos mayores que las que se emplean en la actualidad. Los efectos del uso prolongado de anticonceptivos orales con menores concentraciones de estrógenos y de progestágenos aún no han sido determinados.

Los estudios epidemiológicos aquí mencionados son de dos tipos: retrospectivos o de casos y controles y prospectivos o de cohortes. Los estudios de casos y controles proporcionan una medida del riesgo relativo de una enfermedad, es decir, el cociente entre la incidencia de una enfermedad en usuarias y en no usuarias de anticonceptivos orales. El riesgo relativo no informa acerca de la ocurrencia clínica real de una enfermedad. Los estudios de cohortes estiman el riesgo atribuible, que es la diferencia entre la incidencia de una enfermedad en usuarias y en no usuarias de anticonceptivos orales. El riesgo atribuible sí informa sobre la ocurrencia real de una enfermedad en una población. Para más detalles, recomendamos consultar algún texto sobre métodos epidemiológicos.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS Y OTRAS ALTERACIONES VASCULARES

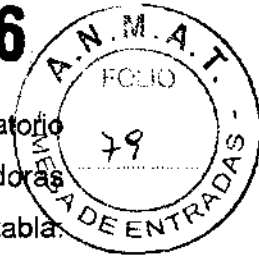
a. Infarto de miocardio

Se ha atribuido un aumento en el riesgo de infarto de miocardio al uso de los anticonceptivos orales. Este riesgo involucra principalmente a las mujeres que fuman o tienen otros factores de riesgo subyacentes para enfermedad arterial coronaria, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad mórbida y diabetes mellitus. El riesgo relativo de ataque cardíaco en las usuarias actuales de anticonceptivos orales es de 2 a 6. El riesgo es muy bajo en mujeres menores de 30 años de edad. Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos sumado al uso de anticonceptivos orales contribuye en forma sustancial a la incidencia de infarto de miocardio en mujeres mayores de 35 años de edad, siendo el tabaquismo la causa de la mayoría del

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S. A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.F. 57.6537



exceso de casos. Las tasas de mortalidad asociadas con enfermedades del sistema circulatorio en usuarias de anticonceptivos orales han aumentado sustancialmente en las fumadoras mayores de 35 años de edad y en las no fumadoras mayores de 40 años de edad (Ver tabla: "Tasas de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio por 100.000 mujer-año según edad, consumo de cigarrillos y uso de anticonceptivos orales").

TABLA: TASAS DE MORTALIDAD POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO POR 100.000 MUJER-AÑO SEGÚN EDAD, CONSUMO DE CIGARRILLOS Y USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES (AO)

EDAD	USUARIAS DE AO NO FUMADORAS	USUARIAS DE AO FUMADORAS	CONTROLES NO FUMADORAS	CONTROLES FUMADORAS
15-24	0	10,5	0	0
25-34	4,4	14,2	2,7	4,2
35-44	21,5	63,4	6,4	15,2
45+	52,4	206,7	11,4	27,9

(Adaptado de P.M. Layde y V. Beral. Lancet, 1:541-546, 1981.)

Los anticonceptivos orales pueden agravar los efectos de algunos factores de riesgo bien conocidos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la edad y la obesidad. En particular, algunos progestágenos disminuyen el colesterol HDL y provocan intolerancia a la glucosa, mientras que los estrógenos pueden generar un estado de hiperinsulinismo. Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan la presión arterial. Efectos similares sobre los factores de riesgo se han asociado con un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca. Los anticonceptivos orales deben ser usados con precaución en mujeres que presenten factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

b. Tromboembolismo

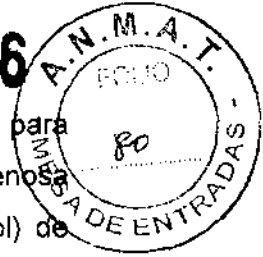
Se ha comprobado que existe un aumento en el riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas asociado con el uso de anticonceptivos orales. Los estudios de casos y controles indican que el riesgo relativo en usuarias de anticonceptivos orales comparado con el de no usuarias es de 3 para el primer episodio de trombosis venosa superficial, de 4 a 11 para trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, y de 1,5 a 6 en mujeres con factores predisponentes para enfermedad tromboembólica venosa. Los estudios de cohortes sugieren

GADOR'S A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR'S A.
DRA. NOEMI CRISTO
DIRECTORA MÉDICA
MESA DE ENTRADAS

0046



que el riesgo relativo es algo menor, de aproximadamente 3 para casos nuevos y de 4,5 para casos nuevos que requieran hospitalización. La incidencia aproximada de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en usuarias de dosis bajas (<50 mcg de etinilestradiol) de anticonceptivos orales combinados es de hasta 4 por cada 10.000 mujeres-año comparado con 0,5-3 por 10.000 mujeres-año para las no usuarias. Sin embargo, la incidencia es menor que la asociada con el embarazo (6 por 10.000 mujeres-año). El exceso de riesgo es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. El tromboembolismo venoso puede ser fatal. El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los anticonceptivos orales no está relacionado con la duración del uso y desaparece una vez suspendido el tratamiento.

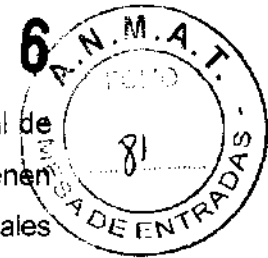
El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres que tienen factores predisponentes es el doble del que se observa en mujeres que no presentan condiciones predisponentes. Entre las condiciones que predisponen a la aparición de trombosis venosa y tromboembolismo se encuentran la obesidad, cirugía o traumatismo, parto reciente o aborto en el segundo trimestre, inmovilización prolongada, edad avanzada. Se ha informado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas con el uso de anticonceptivos orales. Siempre que sea posible, el tratamiento con anticonceptivos orales debe ser interrumpido al menos cuatro semanas antes y hasta dos semanas después de una cirugía programada en el caso de intervenciones quirúrgicas asociadas con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, y también debe suspenderse el uso durante y después de una inmovilización prolongada. Dado que el puerperio inmediato también se asocia con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, se debe esperar como mínimo cuatro a seis semanas después del parto antes de iniciar la toma de anticonceptivos orales combinados, y una vez transcurrido ese plazo sólo pueden utilizarlos las mujeres que hayan decidido no amamantar.

Varios estudios han comparado el riesgo relativo de tromboembolismo en mujeres que tomaron un anticonceptivo oral combinado, que contiene drospirenona (0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona), con el riesgo en usuarias de anticonceptivos orales combinados que contienen otras progestinas. Cuando el uso de la combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona fue aprobado, se iniciaron dos estudios de cohortes prospectivos que evaluaron el riesgo de tromboembolismo venoso y arterial y el riesgo de muerte. El primer estudio (EURAS) demostró que el riesgo de tromboembolismo (especialmente tromboembolismo venoso) y de muerte en usuarias de la combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona es comparable al riesgo observado con otras formulaciones de anticonceptivos orales, incluyendo las que contienen levonorgestrel (un anticonceptivo oral combinado de segunda generación). El segundo estudio de cohortes prospectivo (Ingenix) también demostró que el riesgo de tromboembolismo en usuarias de la

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

0046



combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona es comparable al de usuarias de otros anticonceptivos orales combinados, incluyendo los que contienen levonorgestrel. En este segundo estudio, los grupos comparadores de anticonceptivos orales combinados fueron seleccionados por poseer características similares a aquellos a los que se había prescrito la combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona.

Otros dos estudios epidemiológicos, uno de casos y controles y uno de cohortes retrospectivo sugirieron que el riesgo de tromboembolismo en usuarias de la combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona era mayor que el riesgo en usuarias de anticonceptivos orales combinados que contenían levonorgestrel, y menor que el riesgo en usuarias de formulaciones combinadas que contenían desogestrel/gestodeno (los llamados anticonceptivos orales combinados de tercera generación). Sin embargo, en el estudio de casos y controles el número de casos de la combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona fue muy reducido (1,2% de todos los casos), por lo que las estimaciones de riesgo no son confiables. En el estudio de cohortes retrospectivo, el riesgo relativo en usuarias de la combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona fue mayor que el de las usuarias de otras formulaciones de anticonceptivos orales combinados cuando se evaluaron mujeres que habían utilizado el producto durante menos de un año. Sin embargo, estas estimaciones pueden no resultar confiables, porque el análisis podría incluir mujeres con distintos niveles de riesgo. En las mujeres que usaron la combinación de 0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona por un periodo de 1 a 4 años, el riesgo relativo fue similar al observado en usuarias de otras formulaciones de anticonceptivos orales combinados.

c. Enfermedades cerebrovasculares

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan tanto el riesgo relativo como el riesgo atribuible de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), aunque en general el riesgo es mayor en mujeres de más de 35 años de edad, hipertensas, que también fuman. Se observó que la hipertensión es un factor de riesgo para ambos tipos de accidente cerebrovascular, tanto en usuarias como en no usuarias, mientras que el consumo de cigarrillos contribuye a aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Un estudio de gran tamaño ha demostrado que el riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares trombóticos se encuentra en un rango de 3 en usuarias normotensas a 14 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular hemorrágico informado fue de 1,2 en no fumadoras usuarias de anticonceptivos orales, de 2,6 en no fumadoras no usuarias, de 7,6 en fumadoras usuarias, de 1,8 en usuarias normotensas y de 25,7 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo atribuible también es mayor en mujeres de

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094 087

GADOR S. A.
C/ GALILEO GARCÍA
DIRECCIÓN TÉCNICA
TEL: 91 53 10 007



edad más avanzada. Los anticonceptivos orales también aumentan el riesgo de accidentes cerebrovasculares en mujeres con factores de riesgo subyacentes, como ciertas trombofilias hereditarias o adquiridas, hiperlipidemia y obesidad. Las mujeres con migraña (especialmente migraña con aura) que toman anticonceptivos orales combinados pueden tener un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular.

d. Riesgo de enfermedades vasculares relacionado con la dosis del anticonceptivo oral

Se ha observado una asociación positiva entre la cantidad de estrógeno y de progestágeno en los anticonceptivos orales y el riesgo de enfermedades vasculares. Se ha informado un descenso en los niveles séricos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con el uso de varios agentes progestacionales. La disminución de las lipoproteínas de alta densidad en suero se ha asociado con un aumento en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. Dado que los estrógenos aumentan el colesterol HDL, el efecto neto de un anticonceptivo oral depende del equilibrio alcanzado entre las dosis de estrógeno y progestágeno y de la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno usado en el anticonceptivo. La cantidad de ambas hormonas debe ser tomada en cuenta al momento de elegir un anticonceptivo oral.

Los principios de la buena práctica terapéutica recomiendan minimizar la exposición a estrógenos y a progestágenos. Para cualquier combinación de estrógeno/progestágeno, la dosis prescrita debe ser la que contenga la menor cantidad posible de estrógeno y progestágeno que sea compatible con una baja tasa de fracaso terapéutico y con las necesidades de cada paciente. Las mujeres que comiencen a tomar anticonceptivos orales por primera vez deberían utilizar preparaciones que contengan la menor cantidad de estrógenos posible que se considere adecuada para cada paciente, evaluada en forma individual.

e. Persistencia del riesgo de enfermedad vascular

Dos estudios han demostrado la persistencia del riesgo de enfermedad vascular en mujeres que usan o han usado anticonceptivos orales. En un estudio realizado en los Estados Unidos, el riesgo de padecer infarto de miocardio luego de haber discontinuado el uso de anticonceptivos orales persiste al menos 9 años en mujeres de 40 a 49 años de edad que hayan tomado anticonceptivos orales durante cinco años o más, pero este aumento en el riesgo no fue demostrado para otros grupos étnicos. En otro estudio llevado a cabo en Gran Bretaña, el riesgo de enfermedad cerebrovascular persistió al menos 6 años luego de la interrupción del uso de anticonceptivos orales, aunque el exceso de riesgo fue muy pequeño. Sin embargo, en ambos estudios se utilizaron formulaciones de anticonceptivos orales que contenían 50 microgramos o más de estrógenos.

GADOR S. A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.J. 4.094 086

GADOR S. A.
CALLE 14 N.º 1000
CALLE 14 N.º 1000
CALLE 14 N.º 1000

0046



ESTIMACIONES DE MORTALIDAD POR USO DE ANTICONCEPTIVOS

Un estudio recopiló datos de varias fuentes que habían estimado las tasas de mortalidad asociadas con el uso de diferentes métodos anticonceptivos a distintas edades (Ver tabla "Número anual de muertes relacionadas con el parto o con el método anticonceptivo asociadas con el control de la fertilidad por cada 100.000 mujeres no estériles, según método y según edad"). Estas estimaciones incluyen el riesgo de muerte combinado asociado con los métodos anticonceptivos más el riesgo atribuible al embarazo, en caso de falla del método. Cada método anticonceptivo tiene beneficios y riesgos específicos. El estudio concluyó que, a excepción de las usuarias de anticonceptivos orales de 35 años de edad o mayores fumadoras y de las usuarias de 40 años de edad o mayores no fumadoras, la mortalidad asociada con todos los métodos anticonceptivos es menor que la asociada con el parto. La observación de un posible aumento en el riesgo de mortalidad con la edad en usuarias de anticonceptivos orales está basada en datos recopilados en la década de 1970, que no fueron comunicados sino hasta 1983. Sin embargo, la práctica clínica actual emplea formulaciones con menores dosis de estrógenos y restringe el uso de anticonceptivos orales sólo a las mujeres que no presenten los distintos factores de riesgo mencionados en este prospecto. Debido a estos cambios en la práctica médica, y también a que algunos datos nuevos limitados sugieren que en la actualidad el riesgo de enfermedades cardiovasculares con el uso de anticonceptivos orales puede ser menor al observado anteriormente, en 1989 se solicitó al "Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee" de los Estados Unidos que hiciera una revisión del tema. El Comité concluyó que aunque el riesgo de enfermedad cardiovascular puede verse incrementado con el uso de anticonceptivos orales en mujeres sanas no fumadoras mayores de 40 años de edad (incluso con las nuevas formulaciones de dosis más bajas), existen mayores riesgos potenciales para la salud asociados con el embarazo en mujeres de edad más avanzada y con los procedimientos médicos y quirúrgicos alternativos que pueden resultar necesarios si dichas mujeres no tienen acceso a métodos de anticoncepción efectivos y aceptables. Por lo tanto, el Comité concluyó que los beneficios del uso de anticonceptivos orales en mujeres sanas no fumadoras de más de 40 años de edad pueden ser mayores que los posibles riesgos. Por supuesto, las mujeres de cualquier edad que usen anticonceptivos orales deberían tomar la formulación con la menor dosis posible que sea efectiva.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NORMA GREGO
DIRECTORA TÉCNICA
M. I. N. P. 1057



TABLA: NÚMERO ANUAL DE MUERTES RELACIONADAS CON EL PARTO O CON EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO ASOCIADAS CON EL CONTROL DE LA FERTILIDAD POR CADA 100.000 MUJERES NO ESTÉRILES, SEGÚN MÉTODO Y SEGÚN EDAD.

Método anticonceptivo y resultados	15-19 años	20-24 años	25-29 años	30-34 años	35-39 años	40-44 años
Ningún método anticonceptivo *\	7	7,4	9,1	14,8	25,7	28,2
Anticonceptivos orales, no fumadoras \#\	0,3	0,5	0,9	1,9	13,8	31,6
Anticonceptivos orales, fumadoras \#\	2,2	3,4	6,6	13,5	51,1	117,2
Dispositivo intrauterino (DIU) \#\	0,8	0,8	1	1	1,4	1,4
Preservativo *\	1,1	1,6	0,7	0,2	0,3	0,4
Diafragma / espermicida *\	1,9	1,2	1,2	1,3	2,2	2,8
Abstinencia periódica *\	2,5	1,6	1,6	1,7	2,9	3,6

*\ Muertes relacionadas con el parto

\#\ Muertes relacionadas con el método

Adaptado de H.W. Ory, Family Planning Perspectives, 15:57-63, 1983.

CARCINOMA DE LOS ÓRGANOS REPRODUCTIVOS Y DE MAMA

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de cáncer de mama, de endometrio, de ovario y cáncer cervical en mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Aunque el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama puede estar ligeramente aumentado en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados (RR=1,24), una vez suspendido el tratamiento el exceso de riesgo va disminuyendo con el tiempo y desaparece a los 10 años. Algunos estudios reportaron un riesgo aumentado con el tiempo de su uso mientras que otros estudios no, y no se ha hallado una relación consistente con la dosis ni con el tipo de esteroide. Los patrones de riesgo son similares independientemente de la historia reproductiva de la mujer o de sus antecedentes familiares de cáncer de mama. El subgrupo de usuarias en quienes se encontró un riesgo significativamente elevado comprende a aquellas que comenzaron a usar anticonceptivos orales antes de cumplir los 20 años de edad. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en mujeres que nunca tomaron anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es un tumor sensible a hormonas, las mujeres que tienen o han tenido cáncer de mama no deben usar anticonceptivos orales.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAH
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S. A.
DOÑA NOEMI GREGO
DIRECCIONA TÉCNICA
MAY 2013

0046



Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos orales ha sido asociado con un aumento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial en algunas poblaciones de mujeres. Sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto dichos hallazgos pueden ser debidos al uso de los anticonceptivos o a diferencias en la conducta sexual y a otros factores. A pesar de que se han realizado muchos estudios acerca de la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer de mama y cervical, no se ha establecido una relación causa-efecto.

NEOPLASIA HEPÁTICA

Los adenomas hepáticos benignos están asociados con el uso de anticonceptivos orales. Cálculos indirectos han estimado que el riesgo atribuible es de 3,3 casos/100.000 en usuarias de anticonceptivos orales, y este riesgo aumenta luego de cuatro o más años de uso. La ruptura de los raros adenomas hepáticos benignos, puede ocasionar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Estudios realizados en Gran Bretaña demostraron un aumento en el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en mujeres que consumieron anticonceptivos orales por períodos prolongados (>8 años). Sin embargo, dichos cánceres son extremadamente raros, y el riesgo atribuible (el exceso en incidencia) de cáncer de hígado en usuarias de anticonceptivos orales es menor a un caso por millón (en los Estados Unidos).

LESIONES OCULARES

Se han informado casos clínicos de trombosis retiniana asociados con el uso de anticonceptivos orales, que pueden resultar en pérdida parcial o total de la visión. En caso de pérdida parcial o total de la visión sin causa diagnosticada, aparición de proptosis o diplopía, edema de papila o lesiones vasculares retinianas, se debe suspender el uso del anticonceptivo oral y tomar medidas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento en forma inmediata.

USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES ANTES DEL EMBARAZO O DURANTE LAS PRIMERAS ETAPAS DEL EMBARAZO

Extensos estudios epidemiológicos no hallaron un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en hijos de mujeres que tomaron anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco han sugerido la existencia de efectos teratogénicos (especialmente en cuanto a anomalías cardíacas o acortamiento de miembros) con el uso inadvertido de anticonceptivos orales durante las primeras etapas del embarazo.

GADOR S. A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 08F

0048



No se deben administrar anticonceptivos orales para inducir sangrado por privación como prueba de embarazo, ni tampoco para tratar la amenaza de aborto o el aborto espontáneo. En toda paciente que haya experimentado falta de dos periodos consecutivos se debe descartar embarazo. Si la paciente no ha seguido correctamente el esquema posológico prescrito, la posibilidad de embarazo debe ser descartada desde el momento en que falta el primer período. Si se confirma el embarazo, la toma del anticonceptivo oral debe ser suspendida.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

Los anticonceptivos orales combinados pueden empeorar una colecistopatía existente, y acelerar el desarrollo de la misma en mujeres previamente asintomáticas. Estudios tempranos han informado un aumento de por vida en el riesgo relativo de cirugía de la vesícula biliar en usuarias de anticonceptivos orales y estrógenos. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que el riesgo relativo de desarrollar colecistopatías en usuarias de anticonceptivos orales puede ser mínimo. Estos hallazgos recientes pueden estar relacionados con el uso de formulaciones de anticonceptivos orales hormonales con dosis más bajas de estrógenos y progestágenos.

EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales pueden provocar intolerancia a la glucosa en un porcentaje significativo de usuarias. Este efecto está directamente relacionado con la dosis de estrógenos. Los progestágenos aumentan la secreción de insulina y generan resistencia a la insulina; este efecto varía entre los distintos agentes progestacionales. Sin embargo, los anticonceptivos orales parecen no tener ningún efecto sobre la glucemia en ayunas en mujeres no diabéticas. Debido a estos hallazgos, las mujeres prediabéticas y diabéticas que utilicen anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente.

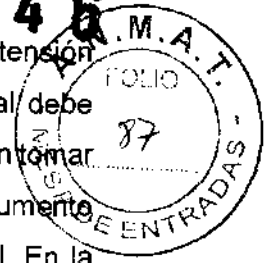
Una pequeña proporción de mujeres experimenta hipertrigliceridemia persistente durante la toma de anticonceptivos orales combinados. Se han informado cambios en los niveles séricos de triglicéridos y de lipoproteínas en usuarias de anticonceptivos orales.

PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

Las mujeres con hipertensión arterial severa no deben utilizar anticonceptivos hormonales. Se ha informado una elevación de la presión arterial en usuarias de anticonceptivos orales; este aumento es más probable en las mujeres de mayor edad y con el uso continuado. Datos del "Royal College of General Practitioners" del Reino Unido y ensayos aleatorizados posteriores han demostrado que la incidencia de hipertensión aumenta con el incremento de la

GADOR S. A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

0046



concentración de progestágenos. A las mujeres que tengan antecedentes de hipertensión arterial, enfermedades relacionadas con la hipertensión arterial, o enfermedad renal debe aconsejarse que utilicen otro método anticonceptivo. Las mujeres hipertensas que elijan tomar anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente, y si se produce un aumento significativo de la presión arterial, se debe suspender la toma del anticonceptivo oral. En la mayoría de las mujeres, la presión arterial elevada retorna a niveles normales luego de discontinuar el uso del anticonceptivo oral y no se observan diferencias en la aparición de hipertensión entre las mujeres que alguna vez han usado anticonceptivos orales y las que nunca los han tomado.

CEFALEA / MIGRAÑA

En caso de aparición o exacerbación de migraña o desarrollo de cefalea con patrón no habitual, recurrente, persistente o severa se debe suspender el uso de los anticonceptivos orales e investigar la causa.

IRREGULARIDADES EN EL SANGRADO

A veces se observa sangrado por privación o goteo en las pacientes que toman anticonceptivos orales, especialmente durante los tres primeros meses de uso. El tipo y la dosis de progestágeno pueden ser importantes. En caso de sangrado por privación o de cualquier sangrado vaginal anormal, se deben evaluar las posibles causas no hormonales y tomar las medidas diagnósticas adecuadas para descartar patología maligna o embarazo. Si se descarta la existencia de una patología, es posible que el problema se resuelva con el tiempo o cambiando a otra formulación de anticonceptivo oral. En caso de amenorrea se debe descartar embarazo. Luego de suspender el uso del anticonceptivo oral combinado, algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea, especialmente si ya habían presentado estas alteraciones anteriormente.

EMBARAZO ECTOPICO

El embarazo, tanto ectópico como intrauterino, se pueden producir en caso de falla del método anticonceptivo.

ANGIOEDEMA

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

2

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

[Handwritten signature]
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
SECRETARÍA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES**GENERALES**

Se debe informar a las pacientes que este producto no protege contra la infección por VIH/SIDA (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

EXAMEN FÍSICO Y SEGUIMIENTO

Se debe confeccionar y actualizar regularmente la historia clínica personal y familiar y realizar un examen físico completo en forma periódica a todas las pacientes, incluyendo las usuarias de anticonceptivos orales. No obstante, el examen físico puede posponerse hasta después de haber iniciado el tratamiento con anticonceptivos orales, si la paciente así lo solicita y si el médico lo considera apropiado. El examen físico debe incluir especialmente el control de la presión arterial, de las mamas y de los órganos abdominales y pélvicos, la citología cervical (Papanicolau) y las pruebas de laboratorio relevantes. En caso de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado, se deben tomar las medidas apropiadas para descartar un tumor maligno. Se debe vigilar con especial cuidado a las pacientes que presenten antecedentes familiares de cáncer de mama y/o tengan nódulos mamarios.

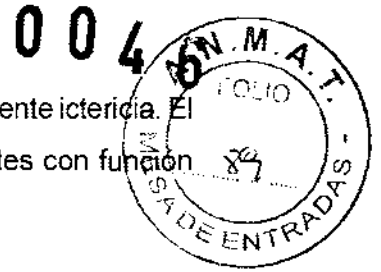
TRASTORNOS LIPÍDICOS

Las pacientes que estén recibiendo tratamiento para la hiperlipidemia deben ser controladas cuidadosamente si deciden tomar anticonceptivos orales. Algunos progestágenos pueden aumentar los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de la hiperlipidemia. Una pequeña proporción de mujeres, mientras toman anticonceptivos orales, tendrán cambios lipídicos desfavorables. En mujeres con dislipidemias no controlada, se debe considerar la anticoncepción no hormonal. La ocurrencia de hipertrigliceridemia persistente puede darse, en una pequeña población de usuarias de anticonceptivos orales combinados. La elevación de los triglicéridos plasmáticos puede conducir a pancreatitis y otras complicaciones. En pacientes con defectos familiares del metabolismo de las lipoproteínas que tomaron formulaciones con estrógenos, se informaron elevaciones significativas del nivel de triglicéridos plasmáticos que resultaron en pancreatitis.

FUNCIÓN HEPÁTICA

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
JOAQUÍN NOVI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MONT. Nº 9937



Se debe suspender el uso de anticonceptivos orales en cualquier mujer que presente ictericia. El metabolismo de las hormonas esteroideas puede verse disminuido en pacientes con función hepática alterada.

RETENCIÓN DE LÍQUIDOS

Los anticonceptivos orales pueden causar un cierto grado de retención de líquidos. Por lo tanto, deben ser prescritos con precaución y sólo bajo seguimiento estricto en pacientes con enfermedades que puedan verse agravadas por la retención de líquidos.

TRASTORNOS EMOCIONALES

Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser vigiladas cuidadosamente, y si hay recurrencia de depresión grave se debe suspender el uso del anticonceptivo oral. En pacientes que presenten depresión significativa durante el tratamiento con anticonceptivos orales, se debe suspender la toma y usar un método anticonceptivo alternativo, para tratar de determinar si el síntoma tiene relación con la droga.

LENTE DE CONTACTO

Las usuarias de lentes de contacto que experimenten cambios en la visión o en la tolerancia a las lentes deben ser examinadas por un oftalmólogo.

GASTROINTESTINAL

La diarrea y / o vómitos, pueden reducir la absorción de los anticonceptivos orales, resultando en una disminución de sus concentraciones séricas.

LACTOSA

Este medicamento contiene lactosa en su formulación. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

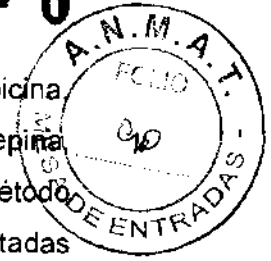
Cambios en la eficacia anticonceptiva de los ACO asociados con la administración concomitante de otros productos:

La eficacia anticonceptiva puede reducirse cuando los anticonceptivos hormonales se administran en forma conjunta con antibióticos, anticonvulsivantes y otros medicamentos que aumentan el metabolismo de los esteroides anticonceptivos. Esto podría resultar en un

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

0046



embarazo no deseado o hemorragia por privación. Los ejemplos incluyen rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, carbamazepina, felbamato, oxcarbazepina, topiramato, griseofulvina y modafinilo. En estos casos, un método anticonceptivo no hormonal adicional de respaldo debe ser considerado. Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión.

Varios casos de falla del método anticonceptivo y hemorragia por disrupción han sido reportados en la literatura con la administración concomitante de **antibióticos** como ampicilina, otras penicilinas, tetraciclinas y otros antimicrobianos como la griseofulvina. Sin embargo, los estudios de farmacología clínica, que investigan las interacciones medicamentosas entre los anticonceptivos orales combinados y los antibióticos, han reportado resultados inconsistentes. La rifampicina aumenta el metabolismo del etinilestradiol y de algunas progestinas (por ejemplo, la noretindrona). La administración concomitante de rifampicina se ha asociado con una reducción en la eficacia anticonceptiva y con un aumento en las irregularidades menstruales. No se pueden descartar cambios relacionados con la minociclina en los niveles plasmáticos de estradiol, progesterona, FSH y LH, así como tampoco sangrado por privación o falla de la anticoncepción.

Se ha demostrado que ciertos **anticonvulsivantes** como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina aumentan el metabolismo del etinilestradiol y/o de algunas progestinas, lo que podría resultar en una reducción en la eficacia anticonceptiva.

Varios de los **inhibidores de la proteasa (anti-HIV)** se han estudiado con la co-administración de anticonceptivos orales hormonales combinados; en algunos casos se han observado cambios significativos (aumento y disminución) de los niveles plasmáticos de estrógenos y progestinas. La seguridad y eficacia de los anticonceptivos orales puede verse afectada con la administración conjunta de los inhibidores de la proteasa anti- HIV. Se deben consultar los prospectos particulares de los mencionados inhibidores de la proteasa anti- HIV para obtener mayor información sobre las interacciones medicamentosas.

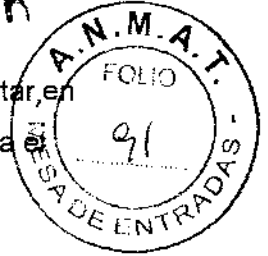
Productos elaborados que contengan **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*) pueden inducir las enzimas hepáticas (citocromo P 450) y el transportador de la glicoproteína P, y puede reducirse la efectividad anticonceptiva. Esto también puede dar lugar a sangrado por privación.

G A D O R S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

[Handwritten signature]
GADORA S.A.
AV. SAN CRISTÓBAL
CALLE 10 DE ABRIL
11100

004 R



El uso concomitante de **bosentan** y productos que contienen etinilestradiol puede resultar, en disminución de las concentraciones de estas hormonas anticonceptivas, lo que aumenta el riesgo de embarazo no deseado y de sangrado no programado.

Aumento de los niveles plasmáticos de los ACO, asociados con los medicamentos administrados en forma concomitante:

La administración conjunta de **atorvastatina** y algunos anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol incrementa los valores del AUC de etinilestradiol en aproximadamente un 20%.

El **ácido ascórbico** y el **paracetamol** aumentan la biodisponibilidad del etinilestradiol, ya que estos fármacos actúan como inhibidores competitivos de la sulfatación de etinilestradiol en la pared gastrointestinal, una vía conocida de eliminación de etinilestradiol.

Los **inhibidores de CYP 3A4** como indinavir, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, y troleandomicina puede aumentar los niveles hormonales plasmáticos. La administración concomitante de troleandomicina con anticonceptivos orales combinados, también puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática.

Efecto de los ACO sobre otras drogas

Las combinaciones hormonales anticonceptivas que contienen algunos estrógenos sintéticos (por ejemplo, etinilestradiol), pueden inhibir el metabolismo de otras drogas. Se han informado aumentos en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, teofilina, prednisona y otros corticosteroides, con la administración concomitante de anticonceptivos orales. Además, los anticonceptivos orales pueden inducir la conjugación (en particular, glucuronidación) de otros compuestos; donde se observó un descenso de las concentraciones plasmáticas de paracetamol y un aumento de la depuración de temazepam, ácido salicílico, morfina y ácido clofibríco cuando estas drogas fueron administradas junto con anticonceptivos orales. Para identificar las interacciones potenciales, se debe consultar la información contenida en los prospectos particulares de los medicamentos administrados en forma concomitante con los ACO.

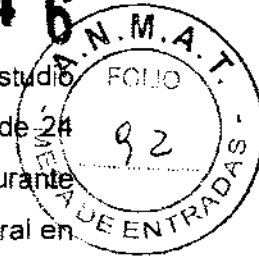
Efectos de la drospirenona sobre otras drogas

Interacciones metabólicas. El metabolismo de la drospirenona y los efectos potenciales de la drospirenona en las enzimas del citocromo P450 (CYP) han sido investigados en diferente tipo de estudios. En estudios *in vitro*, la drospirenona no afectó el metabolismo de sustratos modelo de CYP1A2 y CYP2D6, pero tuvo una influencia inhibitoria sobre el metabolismo de sustratos modelo de CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, siendo CYP2C19 la enzima más sensible.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

0046



El efecto potencial de la drospirenona en la actividad del CYP2C19 fue investigado en un estudio clínico farmacocinético que utilizó omeprazol como sustrato marcador. En el estudio de 24 mujeres postmenopáusicas la administración diaria de 3 mg de drospirenona por vía oral durante 14 días no afectó la depuración (clearance) oral del omeprazol (administrado por vía oral en dosis única de 40 mg) ni el producto del CYP2C19, el 5-hidroxiomeprazol. Tampoco se comprobaron efectos significativos de la drospirenona sobre la depuración sistémica del producto del CYP3A4, la sulfona de omeprazol. Estos resultados demuestran que la drospirenona no inhibió al CYP2C19 ni al CYP3A4 *in vivo*.

Otros dos estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas que utilizaron simvastatina y midazolam como sustratos marcadores para CYP3A4 fueron realizados en 24 mujeres sanas postmenopáusicas. Los resultados de estos estudios demostraron que la farmacocinética de los sustratos del CYP3A4 no fue influenciada por las concentraciones de drospirenona en el estado estacionario alcanzadas luego de administrar 3 mg de drospirenona por día.

Interacciones con drogas que pueden elevar los niveles séricos de potasio.

En mujeres que toman anticonceptivos orales que contiene drospirenona (0,020 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona) junto con otras drogas puede ocurrir un aumento del potasio sérico. Debe tomarse en cuenta que el uso crónico u ocasional de AINEs no fue restringido en los ensayos clínicos con anticonceptivos orales que contiene drospirenona (0,020 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona).

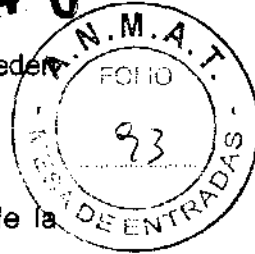
Se realizó un estudio sobre interacciones medicamentosas utilizando drospirenona 3 mg/estradiol (E2) 1 mg contra placebo en 24 mujeres postmenopáusicas con hipertensión leve, que estaban bajo tratamiento con maleato de enalapril en dosis de 10 mg dos veces por día. Se midieron los niveles de potasio cada dos días durante dos semanas en todas las participantes del estudio. Los niveles promedio de potasio sérico en el grupo tratado con drospirenona/E2 en relación con los valores basales fueron 0,22 mEq/L más altos que los del grupo placebo. También se determinaron las concentraciones séricas de potasio en distintos momentos del día durante 24 horas en el comienzo y durante el día 14. El día 14, la relación entre la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) para el potasio sérico en el grupo drospirenona/E2 con respecto al grupo placebo fue de 0,955 (IC 90%: 0,914 - 0,999) y de 1,01 (IC 90%: 0,944 - 1,08), respectivamente. En ninguno de los grupos de tratamiento hubo pacientes que desarrollaran hiperpotasemia (concentraciones de potasio sérico >5.5 mEq/L).

INTERFERENCIA CON LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094 088

0046



Ciertas pruebas de la función endócrina y hepática y algunos componentes sanguíneos pueden ser afectados por los anticonceptivos orales:

- a) Aumento de la protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; disminución de la antitrombina 3; aumento de la agregación plaquetaria inducida por norepinefrina.
- b) Aumento de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total en plasma, medido por el iodo ligado a proteína (PBI), por T4 por columna o por radioinmunoensayo. Disminución de la captación de T3 libre por resina, que refleja el aumento en la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG); la concentración de T4 libre permanece inalterada.
- c) Otras proteínas ligadoras pueden estar aumentadas en suero.
- d) Las globulinas ligadoras de hormonas sexuales aumentan y resultan en niveles plasmáticos elevados de esteroides sexuales totales y de corticoides; sin embargo, los niveles de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin cambios.
- e) Los triglicéridos pueden estar aumentados, y los niveles de otros lípidos y lipoproteínas pueden ser afectados.
- f) La tolerancia a la glucosa puede verse disminuida.
- g) Los niveles séricos de folatos pueden disminuir con el uso de anticonceptivos orales. Esto puede revestir importancia clínica si una mujer queda embarazada poco tiempo después de haber discontinuado los anticonceptivos orales.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

Ver Advertencias.

En un estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses, llevado a cabo en ratones a los que se administraron 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó drospirenona más etinilestradiol en concentraciones de 1 + 0,01; 3 + 0,03 ó 10 + 0,1 mg/kg/día -lo que equivale a 0,1 a 2 veces la exposición (área bajo la curva) a drospirenona que experimentan las mujeres que toman dosis anticonceptivas-, se observó un aumento en el carcinoma de glándula harderiana en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona sola. En un estudio similar en ratas a las que se administraron 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó 0,3 + 0,003; 3 + 0,03 ó 10 + 0,1 mg/kg/día de drospirenona más etinilestradiol (0,8 a 10 veces la exposición que a la que están sujetas las mujeres que toman dosis anticonceptivas) hubo un aumento en la incidencia de feocromocitomas benignos y totales (benignos y malignos) de las glándulas suprarrenales en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona sola. La drospirenona no resultó ser mutagénica en una serie de pruebas de genotoxicidad *in vitro* (Ames, mutación en células de pulmón de

7

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094 086

GADOR S. A.
SOLICITANTE
OLGA NOVA GREGO
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO
D.N.I.: 4.094 086

hámster chino y daño cromosómico en linfocitos humanos) e *in vivo* (ensayo de micronúcleo de ratón). La drospirenona aumentó la síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata y formó aductos con ADN hepático de roedores pero no con ADN hepático humano.



EMBARAZO

Embarazo categoría X. No se deben administrar estrógenos ni progestinas durante el embarazo. Se han identificado catorce embarazos en los que hubo exposición a tabletas de 3 mg de drospirenona más 0.03 mg etinilestradiol *in utero*; en ninguno de estos casos la duración de la exposición excedió un ciclo. Un bebé nació con atresia esofágica; se desconoce si existió una asociación causal con dicha exposición. Se identificaron doce embarazos en los que hubo exposición a la combinación de 0,020 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona *in utero* (la exposición no excedió un ciclo de duración en ninguno de los casos). No se informaron casos de anomalías congénitas. Un estudio teratológico en ratas preñadas a las que se administró drospirenona por vía oral en dosis de 5, 15 y 45 mg/kg/día (6 a 50 veces la exposición en humanos según el área bajo la curva de la drospirenona) dio como resultado un aumento en el número de fetos con osificación retardada de los huesos del pie con las dos dosis más altas. Un estudio similar en conejos a los que se administró drospirenona en dosis orales de 1, 30 y 100 mg/kg/día (2 a 27 veces la exposición en humanos) resultó en un aumento en la pérdida de fetos y en el retraso del desarrollo fetal (osificación retardada de huesos pequeños, múltiples fusiones costales) solamente con la dosis alta. Cuando se administró drospirenona más etinilestradiol (100:1) a ratas preñadas durante la etapa tardía de la gestación (el período de desarrollo de órganos genitales) en dosis de 5, 15 y 45 mg/kg, se registró un aumento dosis-dependiente de la feminización de fetos masculinos. En un estudio realizado en 36 monos cinomolgos (*Macaca fascicularis*), no se observaron efectos teratogénicos o feminización en fetos cuando se administró drospirenona y etinilestradiol (100:1) por vía oral en dosis de hasta 10 mg/kg/día de drospirenona (30 veces la exposición en humanos).

LACTANCIA

Se han detectado pequeñas cantidades de esteroides de anticonceptivos orales en la leche materna, y se han informado algunos efectos adversos en los lactantes, incluyendo ictericia y agrandamiento mamario. Además se ha informado que la administración de anticonceptivos orales durante el puerperio puede interferir con la lactancia al disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Siempre que sea posible, se debe aconsejar a las madres que estén amamantando que no usen anticonceptivos orales hasta que no haya terminado por completo el período de lactancia y que entretanto utilicen otros métodos anticonceptivos.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

Luego de la administración por vía oral de tabletas de 3 mg de drospirenona/0,03 mg de etinilestradiol a mujeres durante el puerperio, aproximadamente el 0,02% de la dosis de drospirenona fue excretada en la leche materna dentro de las 24 horas. Esto resulta en una dosis diaria máxima de aproximadamente 3 mcg de drospirenona en un niño.



USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia ha sido establecida en mujeres en edad fértil. Se espera que la seguridad y eficacia sean iguales en adolescentes post-púberes menores de 16 años de edad que para las usuarias mayores de 16 años. El uso de este producto no está indicado antes de la menarca.

EFECTOS ADVERSOS

Los que siguen son EA graves que han sido descritos (ver también Advertencias): tromboflebitis, trombosis venosa, tromboembolismo arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, hemorragia cerebral, trombosis cerebral, hipertensión arterial, enfermedades de la vesícula biliar, adenomas hepáticos o tumores hepáticos benignos, carcinomas hepatocelulares, carcinoma de órganos reproductivos y mamas.

Existe evidencia de asociación entre los siguientes trastornos y el uso de anticonceptivos orales: trombosis mesentérica, colitis isquémica, trombosis retiniana.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en pacientes bajo tratamiento con anticonceptivos orales; se cree que dichas reacciones están relacionadas con el uso de la droga: náuseas, vómitos, síntomas gastrointestinales (dolor y distensión abdominal), sangrado por privación, goteo, cambios en el flujo menstrual, amenorrea, infertilidad temporaria luego de discontinuar el tratamiento, edema, melasma (que puede persistir), cambios en las mamas (sensibilidad, agrandamiento, secreción), cambios en el peso corporal o en el apetito (aumento o disminución), cambios cervicales (ectropion y secreción), posible disminución en la lactancia si se administra durante el puerperio inmediato, ictericia colestásica, migraña, rash (alérgico), cambios en el estado de ánimo (incluyendo depresión), disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono, cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia, vaginitis (incluyendo candidiasis), cambios en la curvatura de la córnea, intolerancia a las lentes de contacto,

descenso en los niveles séricos de folato, exacerbación del lupus eritematoso sistémico, exacerbación de la porfiria, exacerbación de la corea, agravamiento de várices, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluyendo urticaria, angioedema, y reacciones severas con síntomas respiratorios y circulatorios).

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

ADOLFO F. ABENIACAR
D.N.I.: 4.094.086

0046



Se han informado las siguientes reacciones adversas en usuarias de anticonceptivos orales pero la existencia de una asociación causal no ha sido confirmada ni refutada: acné, síndrome de Budd-Chiari, cataratas, alteración de la libido, colitis, cistitis, mareos, dismenorrea, eritema multiforme, eritema nodoso, cefalea, síndrome urémico hemolítico, erupción hemorrágica, hirsutismo, deterioro de la función renal, pérdida de cabello, nerviosismo, neuritis óptica (que puede llevar a la pérdida parcial o total de la visión), pancreatitis, síndrome premenstrual, lesión hepatocelular (ej. hepatitis, función hepática anormal), enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

Los eventos adversos más frecuentes (> 1%) emergentes del tratamiento que pueden o no estar relacionados con la medicación, informados con el uso de la combinación de 0,020 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona en los ensayos clínicos sobre anticoncepción incluyeron, en orden decreciente: infección del tracto respiratorio superior, cefalea, dolor en las mamas, moniliasis vaginal, leucorrea, diarrea, náuseas, vómitos, vaginitis, dolor abdominal, síndrome gripal, dismenorrea, moniliasis, reacción alérgica, infección urinaria, heridas accidentales, cistitis, trastornos odontológicos, dolor de garganta, infecciones, fiebre, cirugía, sinusitis, dolor de espalda, inestabilidad emocional, migraña, citología cervical (Papanicolaou) sospechosa, dispepsia, rinitis, acné, gastroenteritis, bronquitis, faringitis, trastornos cutáneos, sangrado intermenstrual, disminución de la libido, aumento de peso, dolor, depresión, aumento de la tos, mareos, trastornos menstruales, dolor en algún miembro, dolor pélvico y astenia.

Los eventos adversos más frecuentes (> 1%) emergentes del tratamiento que pueden o no estar relacionados con la medicación, informados con el uso de la combinación de 0,020 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona en los ensayos clínicos sobre el trastorno disfórico premenstrual, incluyeron, en orden decreciente: sangrado intermenstrual, cefalea, náuseas, dolor en las mamas, infección del tracto respiratorio superior, astenia, dolor abdominal, disminución de la libido, inestabilidad emocional, citología cervical (Papanicolaou) sospechosa, nerviosismo, menorragia, dolor en algún miembro, depresión, trastornos menstruales, migraña, sinusitis, aumento de peso, moniliasis vaginal, vaginitis, hiperlipidemia, dolor de espalda, diarrea, aumento del apetito, agrandamiento abdominal, heridas accidentales, acné, dismenorrea e infección urinaria.

Los eventos adversos más frecuentes (> 1%) emergentes del tratamiento que pueden o no estar relacionados con la medicación, informados con el uso de la combinación de 0,020 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona en los ensayos clínicos sobre el acné incluyeron, en orden decreciente: infección del tracto respiratorio superior, metrorragia, cefalea, citología cervical (Papanicolau) sospechosa, náuseas, sinusitis, moniliasis vaginal, síndrome gripal, menorragia,

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

0046



depresión, inestabilidad emocional, dolor abdominal, gastroenteritis, infección urinaria, trastornos odontológicos, infecciones, vómitos, faringitis, dolor en las mamas, dismenorrea, trastornos menstruales, heridas accidentales, astenia, dolor de garganta, aumento de peso, artralgia, bronquitis, rinitis, amenorrea y alteraciones en la orina.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han reportado aún, efectos adversos graves en niños pequeños luego de la ingesta aguda de altas dosis de anticonceptivos orales en general. La sobredosis puede causar náuseas, y en las mujeres puede ocurrir sangrado por disrupción. Sin embargo, dado que la drospirenona es un análogo de la espironolactona con propiedades antiminerlocorticoides, en caso de sobredosis se debe monitorear las concentraciones séricas de potasio y de sodio, y descartar acidosis metabólica.

No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos naranja activos + 4 comprimidos blancos inertes)

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Mantener el envase cerrado hasta comenzar a tomar los comprimidos.

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°52.001

Fecha última revisión: ___/___

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.T. N° 8957

0046



DAMSELLA®

INFORMACION PARA LA PACIENTE

ANTES DE USAR DAMSELLA®

Lea atentamente este instructivo que le servirá para el manejo confiable del medicamento que le han prescrito. Muchos de los consejos y advertencias son comunes a todos los anticonceptivos orales y no necesariamente son particularidades de **DAMSELLA®**. **DAMSELLA®** es un anticonceptivo oral elaborado por Gador S.A. que es una Empresa Farmacéutica con el prestigio de más de 70 años de actividad "Al Cuidado de la Vida". Produce medicamentos siguiendo las estrictas normas de calidad de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y exporta productos a varios países (visite nuestra página web www.gador.com.ar).

Solamente deberá recibir **DAMSELLA®** si su médico se lo ha indicado.

¿Qué es **DAMSELLA®**?

Cada comprimido de **DAMSELLA®** contiene una cantidad reducida de dos hormonas sexuales femeninas, la drospirenona (una sustancia con efecto similar a la progesterona) y el etinilestradiol (una sustancia con un efecto estrogénico). Son denominadas también, preparados combinados. Debido al bajo contenido hormonal, **DAMSELLA®** pertenece al grupo de las "micropíldoras de última generación".

Dado que en un envase todos los comprimidos contienen iguales cantidades de ambas hormonas, también se denominan "preparados monofásicos".

DAMSELLA® es un anticonceptivo oral.

DAMSELLA® también puede tomarse para tratar el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) solamente si usted utilizará **DAMSELLA®** para el control de natalidad. Si usted no utilizará **DAMSELLA®** para el control de la natalidad, no deberá comenzar con **DAMSELLA®** para tratar su TDPM. El TDPM es un trastorno del estado de ánimo relacionado con el ciclo menstrual y es distinto al síndrome premenstrual. **DAMSELLA®** no ha sido evaluado para el tratamiento del síndrome premenstrual.

DAMSELLA® también puede tomarse para tratar el acné moderado solamente si Ud. Utilizará **DAMSELLA®** para el control de la natalidad.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.L. 1.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

0046



Advertencias y precauciones, reacciones adversas, contraindicaciones.

Antes de comenzar la toma de este producto, consulte el prospecto contenido en el envase, cuya lectura integral asimismo sugerimos. Algunas reacciones adversas y ciertas condiciones médicas, podrían aparecer o agravarse con el uso de los anticonceptivos orales, y hay otras que contraindican su uso. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante su administración y mientras duren los efectos. Si luego de la lectura del mismo, le surgieran preguntas o necesita alguna aclaración acerca del contenido de esta información, consulte con su médico/a acerca de su situación particular. También esta disponible nuestra línea de consulta www.gador.com.ar para información sobre el producto.

¿Cómo deberá tomar DAMSELLA®?

Cada envase contiene 28 comprimidos; 24 comprimidos naranja (activos) y 4 comprimidos blancos (inertes). En cada envase figura el día de la semana en el cual debe ser tomado. Tome los comprimidos diariamente **siempre a la misma hora**. Siga tomando los comprimidos en la dirección que indica la flecha hasta finalizar los 28 comprimidos.

Comience a tomar los comprimidos del siguiente envase al finalizar el último comprimido blanco (inerte), independientemente de si el sangrado continúa o no. Esto significa, que siempre comenzará el mismo día de la semana con el nuevo envase y de este modo evitará olvidos o alteraciones en el ritmo de tomas.

¿Cuándo comenzar el primer envase de DAMSELLA®?

- Si aún no ha tomado ningún "comprimido" anticonceptivo: Comience a tomar **DAMSELLA®** el primer día de su ciclo menstrual, es decir, **el primer día de su menstruación**. Tome el comprimido que figure el día de la semana que corresponda.
- Si cambia de otro anticonceptivo combinado de 21 comprimidos: Puede comenzar a tomar **DAMSELLA®** el día posterior al último comprimido (día 22) o a más tardar el día posterior al intervalo de 7 días sin medicación (día 29).
- Si cambia de otro anticonceptivo combinado de 28 comprimidos: Cuando el envase del comprimido anterior contenga los últimos 7 comprimidos sin principio activo, deberá comenzar con la administración de **DAMSELLA®** inmediatamente después de la ingestión del último comprimido (día 29) o bien puede comenzar la administración de **DAMSELLA®** el día posterior a la toma del último comprimido activo de su AOC anterior (día 22). *Si Ud.*

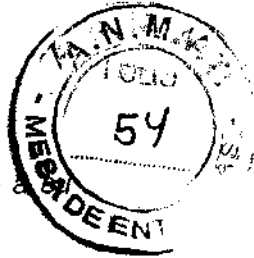
GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 1.994.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

0046



desconoce cuál es el último comprimido que contiene el principio activo, consulte a su Médico o Farmacéutico.

- Si cambia de una minipíldora: Ud. puede dejar de tomar la minipíldora cualquier día y comenzar a tomar **DAMSELLA®** directamente al día siguiente. Aunque resulta práctico terminar el envase anterior en forma completa.
- Si cambia de una inyección o un implante anticonceptivo: Comience a tomar **DAMSELLA®** en el momento en que normalmente correspondería dar la inyección siguiente, o en el día en el que se retira el implante.
- Posterior a un parto: Si Ud. desea comenzar a tomar **DAMSELLA®** al poco tiempo del parto, por lo general, su Médico le va a recomendar esperar hasta la primera menstruación normal. Algunas veces ya puede comenzar con anterioridad. Será su Médico quien le brindará la información necesaria. Si Ud. amamanta y desea tomar simultáneamente **DAMSELLA®**, también deberá consultar a su Médico.
- Posterior a una interrupción del embarazo: Pida asesoramiento a su Médico.

¿Qué debe hacer si ha olvidado tomar **DAMSELLA®**?

Los comprimidos blancos (inertes, no contienen fármaco) olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos (inertes).

- **Si han transcurrido menos de 12 horas desde el momento en que debía tomar el medicamento,** aún sigue manteniéndose el efecto anticonceptivo de **DAMSELLA®**. Deberá entonces tomar el comprimido olvidado *lo antes posible* y luego seguir tomando los comprimidos siguientes en el horario habitual.
- **Si han transcurrido más de 12 horas desde el momento en que debía tomar el medicamento,** ya no se garantiza su efecto anticonceptivo. El riesgo de un embarazo no deseado es alto. En tal caso deberá proceder de acuerdo a la información brindada a continuación (ver también esquema).
- **Si ha omitido tomar más de 1 comprimido en el envase actual para un ciclo:** Consulte a su Médico.
- **Si ha omitido tomar 1 comprimido en la semana 1:** Tome el comprimido que ha omitido lo antes posible, aunque esto signifique que deba tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego podrá continuar tomando los comprimidos como lo hace habitualmente, pero en los 7 días siguientes deberá utilizar **medidas anticonceptivas**

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAC/
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA INCEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.A.I. Nº 8957

0046



de protección adicionales (por ej. preservativos). Si en la semana anterior al comprimido olvidado ha tenido relaciones sexuales, existe el riesgo de un embarazo. En este caso, informe inmediatamente a su Médico.

- **Si ha omitido tomar 1 comprimido en la semana 2:** Tome el comprimido que ha omitido lo antes posible, aunque esto signifique que deba tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Si durante los 7 días previos a la omisión ha tomado **DAMSELLA®** regularmente, está garantizado el efecto anticonceptivo y no serán necesarias medidas de protección adicionales.
- **Si ha omitido tomar dos comprimidos naranja (activos) seguidos en la semana 3 ó 4:** debe descartar el resto de los comprimidos del envase y comenzar uno nuevo el mismo día.

Ud. puede quedar embarazada si tiene relaciones sexuales en los 7 días siguientes a comenzar la toma del nuevo envase. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo de barrera. Ud. puede no tener su período ese mes, pero es esperable que así suceda. Sin embargo, si no tiene su período por dos meses seguidos, consulte a su Médico porque puede estar embarazada.

- **Si olvida tomar 3 o más comprimidos naranja (activos) seguidos durante cualquier semana:** debe descartar el resto de los comprimidos del envase y comenzar uno nuevo el mismo día. Ud. puede quedar embarazada si tiene relaciones sexuales en los 7 días siguientes a comenzar la toma del nuevo envase. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo de barrera. Ud. puede no tener su período ese mes, pero es esperable que así suceda. Sin embargo, si no tiene su período por dos meses seguidos, consulte a su Médico porque puede estar embarazada.
- **Si olvida tomar alguno de los 4 comprimidos blancos (inertes):** deberá descartar esos comprimidos que no tomó y siga tomando un comprimido por día hasta que el envase esté vacío. No necesita utilizar otro método anticonceptivo de barrera.

¿Qué debe hacer si tiene vómitos o diarrea severa?

Si durante las primeras 3 a 4 horas posteriores a la toma del comprimido tiene vómitos o diarrea severa, puede ser que los principios activos del comprimido no sean absorbidos por el cuerpo en su totalidad. La situación es comparable a la que se presenta cuando omite tomar un comprimido. Por tal motivo, lo antes posible deberá tomar otro comprimido de un envase de reserva, en lo posible *dentro de las 12 horas* después de la hora habitual de ingestión. En el

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENÍACA
APODERADO
D N L. 1.994.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMINGRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

0046



caso de que esto no sea posible, o si ya han transcurrido 12 horas, proceda según la información brindada "¿Qué se debe hacer cuando se ha omitido tomar DAMSELLA®?".

¿Qué debe tener en cuenta si aparecen sangrados inesperados?

Con todos los anticonceptivos orales pueden producirse, especialmente en los primeros meses, sangrados inesperados. No debe dejar de tomar los comprimidos, ya que, estos sangrados inesperados desaparecen cuando su cuerpo ya se acostumbró al nuevo anticonceptivo (después de 3 envases aproximadamente). Si los sangrados persisten, se tornan más fuertes o vuelven a aparecer, deberá consultar a su Médico.

Al igual que todos los anticonceptivos orales, DAMSELLA® no brinda ninguna protección contra la infección del HIV (SIDA) o contra otras enfermedades de transmisión sexual.

¿Cada cuánto se debe consultar al Médico?

Es probable que su Médico le aconseje someterse a controles periódicos. Dependerá de su situación personal con qué frecuencia se le recomiende una consulta de este tipo y a qué estudios deberá someterse.

¿Qué debe tener en cuenta cuando desee suspender DAMSELLA®?

Ud. puede suspender la administración de DAMSELLA® en cualquier momento. Si no desea quedar embarazada, consulte a su Médico por otros métodos anticonceptivos confiables. Si deja de tomar este medicamento porque desea quedar embarazada, se recomienda esperar la próxima menstruación natural antes de intentar la concepción, lo cual le facilitará el cálculo de la fecha probable de nacimiento.

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D N I. 1.094.088

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

0046



Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°

Fecha última revisión: ___/___/___

GADON S.A.
ADELMO F. ABENÍACA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADON S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857

N