



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0513**

BUENOS AIRES, **25** ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018626-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 0513

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

5



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0513**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GIPSY y nombre/s genérico/s ESTRADIOL VALERATO + DIENOGEST, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por CRAVERI S.A.I.C, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

§. ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0513**

CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

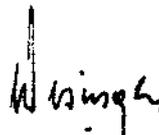
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-018626-11-0

DISPOSICIÓN Nº:

0513


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



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

0513

Nombre comercial: GIPSY.

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

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: GIPSY.

Clasificación ATC: G03FA.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPTIVO HORMONAL ORAL.

Concentración/es: 3 mg de ESTRADIOL VALERATO (COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO OSCURO - ACTIVO); 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 2 mg de DIENOGEST (COMPRIMIDO RECUBIERTO ROSA CLARO - ACTIVO); 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 3 mg de DIENOGEST (COMPRIMIDO RECUBIERTO

5.
✓



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

05131

AMARILLO CLARO - ACTIVO); 1 mg de ESTRADIOL VALERATO (COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO OSCURO - ACTIVO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO OSCURO - ACTIVO:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.198 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 47.88 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.664 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9.6 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.4 mg, OPADRY II HP 85 1.59 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ROSA CLARO - ACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 47.1 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.096 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.4 mg, OPADRY II HP 85 1.94 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO CLARO - ACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

0513

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.199 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.1 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.096 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.398 mg, OPADRY II HP 85 1.94 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO OSCURO - ACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 1 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.195 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 49.88 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.664 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9.6 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.4 mg, OPADRY II HP 85 1.59 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO - INACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s:----- .

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.825 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.325 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, CELLACTOSA 76.85 mg, OPADRY II HP 85 1.99 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

0513

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

Presentación: envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro activos, 5 comprimidos recubiertos rojo claro activos, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro activos, 2 comprimidos recubiertos rojo oscuro activos y 2 comprimidos recubiertos blancos inactivos).

Contenido por unidad de venta: envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro activos, 5 comprimidos recubiertos rojo claro activos, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro activos, 2 comprimidos recubiertos rojo oscuro activos y 2 comprimidos recubiertos blancos inactivos).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

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



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

0513

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



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



05 9 7

PROYECTO DE ROTULO

GIPSY
ESTRADIOL VALERATO
DIENOGEST
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada envase calendario (28 comprimidos recubiertos) contiene en el siguiente orden:

2 comprimidos recubiertos de color amarillo oscuro (activos), cada uno tiene: 3 mg de valerato de estradiol. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro amarillo 0,664 mg; Almidón de maíz 14,40 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,60 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,198 mg; Lactosa monohidrato 47,88 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,59 mg; Polietilenglicol 6000 0,05 mg.

5 comprimidos recubiertos de color rojo claro (activos), cada uno con: 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro rojo 0,096 mg; Almidón de maíz 14,40 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,60 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,20 mg; Lactosa monohidrato 47,10 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,94 mg; Polietilenglicol 6000 0,05 mg.

17 comprimidos recubiertos de color amarillo claro (activos), cada uno con: 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro amarillo 0,096 mg; Almidón de maíz 14,398 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,60 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,199 mg; Lactosa monohidrato 46,10 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,94 mg; Polietilenglicol 6000 0,05 mg.

2 comprimidos recubiertos de color rojo oscuro (activos), cada uno con: 1 mg de valerato de estradiol. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro rojo 0,664 mg; Almidón de maíz 14,40 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,60 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,195 mg; Lactosa monohidrato 49,88 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,59 mg; Polietilenglicol 6000 0,05 mg.

2 comprimidos recubiertos de color blanco (inertes), con la siguiente composición: Cellactose 76,85 mg; Croscarmellose sódica 2,325 mg; Estearato de magnesio 0,825 mg; Opadry II 85 1,99 mg; Polietilenglicol 6000 0,05 mg.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTAR A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

Contenido: se presenta en envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro, 5 comprimidos recubiertos rojo claro, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro, 2 comprimidos recubiertos rojo oscuro y 2 comprimidos recubiertos blancos).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT
Certificado N°

Director Técnico: Eduardo Daniel Rodríguez. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 - (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel.: 5453-4555 - Fax: 5453-4505
www.craveri.com.ar - info@craveri.com.ar
Última fecha de revisión:

ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CORPORATIVA TÉCNICA
MAT. 12.788



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



0513

PROYECTO DE PROSPECTO

GIPSY

**ESTRADIOL VALERATO
DIENOGEST**
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada envase calendario (28 comprimidos recubiertos) contiene en el siguiente orden:

2 comprimidos recubiertos de color amarillo oscuro (activos), cada uno tiene: 3 mg de valerato de estradiol. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro amarillo 0,664 mg; Almidón de maíz 14,40 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,198 mg; Lactosa monohidrato 47,88 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,59 mg; Polietilenglicol 8000 0,05 mg.

5 comprimidos recubiertos de color rojo claro (activos), cada uno con: 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro rojo 0,096 mg; Almidón de maíz 14,40 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,20 mg; Lactosa monohidrato 47,10 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,94 mg; Polietilenglicol 8000 0,05 mg.

17 comprimidos recubiertos de color amarillo claro (activos), cada uno con: 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro amarillo 0,096 mg; Almidón de maíz 14,398 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,60 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,199 mg; Lactosa monohidrato 48,10 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,94 mg; Polietilenglicol 8000 0,05 mg.

2 comprimidos recubiertos de color rojo oscuro (activos), cada uno con: 1 mg de valerato de estradiol. Excipientes: Polivinilpirrolidona K30 4,0 mg; Óxido de hierro rojo 0,664 mg; Almidón de maíz 14,40 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 9,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,198 mg; Lactosa monohidrato 49,88 mg; Estearato de magnesio 0,64 mg; Opadry II 85 1,59 mg; Polietilenglicol 8000 0,05 mg.

2 comprimidos recubiertos de color blanco (inertes), con la siguiente composición: Cellactose 78,85 mg; Croscarmelosa sódica 2,325 mg; Estearato de magnesio 0,825 mg; Opadry II 85 1,99 mg; Polietilenglicol 8000 0,05 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.
Código ATC: G03FA

INDICACIONES

Anticonceptivo hormonal oral.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas:

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 gonadotropinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotropinas. 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. Otro efecto incluye la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período ovulatorio. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan inhibiendo a las gonadotropinas. En estudios clínicos realizados con anticonceptivos orales combinados conteniendo valerato de estradiol/dienogest en la Unión Europea y en EEUU/Canadá se calcularon los siguientes índices de Pearl:

ANDREA VENTRICE
AUTORIZADA
CRAVERI S.A.I.C.

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
COORDINADORA TÉCNICA
MAT. 12.789



Índice de Pearl (edad entre 18 y 50 años). Fallo del método: 0,42 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,77). Fallo del método + fallo de la usuaria: 0,79 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 1,23). Índice de Pearl (edad entre 18 y 35 años). Fallo del método: 0,51 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,97). Fallo del método + fallo de la usuaria: 1,01 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 1,59).

El valerato de estradiol es un estrógeno, un éster del 17L-estradiol humano natural (0,76 mg de 17L-estradiol corresponde a 1 mg de valerato de estradiol). El valerato de estradiol es diferente del etinilestradiol o al mestranol (su profármaco), que se usan en otros AOC debido a la ausencia de un grupo etínico en la posición 17L. El dienogest es un derivado de la nortestosterona sin actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide significativa *in vivo*. A pesar de su baja afinidad con el receptor de la progesterona (10% de afinidad relativa), el dienogest se une al receptor de la progesterona del útero humano, y tiene una fuerte actividad progestágena *in vivo*. Con actividad antiandrogénica de aproximadamente una tercera parte de la actividad del acetato de ciproterona.

Propiedades farmacocinéticas:

Valerato de estradiol

Absorción: la absorción del valerato de estradiol, luego de su administración por vía oral, es completa. Se hidroliza a estradiol y ácido valérico durante su absorción a través de la mucosa intestinal o en el primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol y a sus metabolitos estrona y estriol. Después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg de valerato de estradiol en el "Día 1", se alcanza una concentración sérica máxima de 70,6 pg/ml entre 1,6 y 12 horas.

La toma concomitante de alimentos no tiene efecto clínicamente relevante en la tasa ni en el grado de absorción de valerato de estradiol.

Metabolismo: el ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Aproximadamente el 3% de la dosis está biodisponible directamente como estradiol, luego de su administración por vía oral. El estradiol sufre un amplio efecto de primer paso, y de la dosis administrada una parte considerable se metaboliza en la mucosa gastrointestinal. Aproximadamente el 95% de la dosis administrada por vía oral se metaboliza previamente a su ingreso en la circulación sistémica. La estrona, el sulfato de estrona y el glucurónido de estrona son los principales metabolitos.

Distribución: en el suero, el 38% del estradiol se fija a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales); el 60%, a la albúmina, y del 2 al 3% circula en forma libre. Las concentraciones séricas de la SHBG, pueden ser ligeramente inducidas por el estradiol (dosis-dependiente). El volumen de distribución aparente es de 1,2 l/kg luego de la administración por vía intravenosa.

Eliminación: el estradiol circulante, tiene una vida media plasmática de 90 minutos aproximadamente. Sin embargo, la vida media terminal del estradiol luego de la administración por vía oral está dentro del intervalo de 13 a 20 horas. Esta situación es la resultante de la gran cantidad circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno, y de la recirculación enterohepática.

La excreción del estradiol y sus metabolitos es principalmente urinaria, y aproximadamente el 10% se excreta en las heces.

Condiciones en estado estacionario: los niveles de SHBG afectan a la farmacocinética del estradiol. En las mujeres jóvenes, los niveles de estradiol determinados en el plasma consisten en una mezcla del estradiol generado por el AOC y el estradiol endógeno. En la fase de tratamiento con 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, en estado estacionario la concentración sérica máxima de estradiol es de 66,0 pg/ml, y el promedio es de 51,6 pg/ml. A lo largo del ciclo de 28 días se mantuvieron estables las concentraciones mínimas de estradiol, entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.

Dienogest

Absorción: la absorción por vía oral de dienogest se realiza rápidamente y en forma casi completa. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 90,5 ng/ml, se alcanzan una hora luego de la administración oral, de un comprimido que contiene 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest. Presenta una biodisponibilidad aproximada de 91%. La farmacocinética del dienogest dentro del intervalo de dosis de 1 mg - 8 mg es dosis-dependiente. La ingesta de alimentos concomitante con la toma de dienogest no tiene efectos clínicos relevantes sobre la velocidad y cantidad de dienogest absorbido.

ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-ORDINADORA TÉCNICA
MAT. 12.792



CRAVERI

GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



05/83

Distribución: en suero, el dienogest circula el 90% unido a la albúmina de manera inespecífica, y el 10% lo hace en forma libre, aproximadamente. El dienogest no se une a las proteínas de transporte específicas, SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y CBG (globulina transportadora de corticosteroides). El volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}$) del dienogest es de 48 litros después de la administración de 85 µg de 3H-dienogest por vía intravenosa.

Metabolismo: el dienogest es metabolizado casi completamente por las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación), con la formación de metabolitos endocrinológicamente inactivos en su mayoría. Los metabolitos inactivos, se excretan rápidamente por lo que el dienogest corresponde a la fracción principal en el plasma, representando aproximadamente el 50% de los compuestos circulantes derivados del dienogest. El aclaramiento total después de la administración por vía intravenosa de 3H-dienogest es de 5,1 l/h.

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

Condiciones en estado estacionario: el estado estable se alcanza después de 3 días de la misma dosificación de 2 mg de valerato de estradiol combinado con 3 mg de dienogest. En el estado estacionario, la concentración sérica promedio es de 33,7 ng/ml, la valle es de 11,8 ng/ml y la máxima es de 82,9 ng/ml. Se determinó que el factor de acumulación medio del ABC (0-24 h) es de 1,24. Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética del dienogest.

Poblaciones especiales:

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cómo tomar GIPSY

Si se toman correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta del comprimido.

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora, con un poco de líquido. Los comprimidos se tomarán de forma continuada, un comprimido al día durante 28 días consecutivos. El envase nuevo se empezará el día siguiente de finalizada la toma del último comprimido del envase previo. La hemorragia por privación suele presentarse durante la toma de los últimos comprimidos del envase y es posible que no haya finalizado cuando corresponda empezar el siguiente envase. En algunas mujeres, el sangrado empieza después de haber tomado los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

Cómo empezar con GIPSY

• En caso de no haber utilizado ningún anticonceptivo hormonal en el mes previo.

Empezar a tomar los comprimidos el día 1 del ciclo natural de la mujer (primer día del sangrado menstrual).

• En caso de sustituir otro método anticonceptivo combinado (AOC/anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico).

Se deberá comenzar la toma de los comprimidos de GIPSY el día posterior a la toma del último comprimido que contiene los principios activos, del AOC que será sustituido. En el caso de sustituir el uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, se deberá iniciar la toma de GIPSY el día de su retiro.

• En caso de sustituir un método basado en gestágenos exclusivamente (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI).

La sustitución de la píldora de progestágenos solos se puede realizar cualquier día. La sustitución de un implante o de un SLI, se realizará el mismo día de su retiro y si la sustitución es de un inyectable, se realizará el día que corresponde la siguiente inyección.

Se debe recomendar en todos estos casos, durante los 9 primeros días de toma de comprimidos, el uso adicional de un método de barrera.

• Luego de un aborto espontáneo en el primer trimestre.

Se puede iniciar la toma de GIPSY inmediatamente, sin la necesidad de tomar medidas anticonceptivas adicionales.

• Luego del parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre.

ANDREA VENTRICE
FARMACIA
CRAVERI S.A.I.C.

FARMACIA VENTRICE
FARMACEUTICA
CONFECCIONADORA S.A.
MAT. 12.700



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y lactancia". Es recomendable iniciar la toma de GIPSY 21 a 28 días después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. En caso de hacerlo más tarde, se recomienda que durante los 9 primeros días, se utilice adicionalmente un método de barrera. Si la relación sexual ya ha tenido lugar, es necesario descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar la aparición de su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

• Si el olvido de la toma corresponde a los comprimidos placebo (sin principios activos/ blancos) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados, para evitar prolongar la toma de los comprimidos activos sin intencionalidad.

• Si el olvido de la toma corresponde a los comprimidos activos: *si el retraso en la toma de algún comprimido es menor de 12 horas*, la protección anticonceptiva no se ve reducida. Se debe tomar el comprimido tan pronto se advierta el olvido, y los siguientes comprimidos debe tomarlos a la hora habitual. *Si el retraso en la toma de algún comprimido es mayor de 12 horas*, la protección anticonceptiva puede verse reducida. Se debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto se advierta el olvido, incluso si esto implica la toma de dos comprimidos a la vez. A continuación, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual.

Dependiendo del día del ciclo en que haya ocurrido el olvido de la toma del comprimido, se deberán utilizar medidas anticonceptivas adicionales (por ejemplo, un método de barrera como el preservativo), según se describe en la *Tabla 1*.

No deben tomarse más de dos comprimidos por día. Si olvidó empezar un nuevo envase calendario o si olvidó tomar los comprimidos del envase calendario durante los días 3-9, podría estar embarazada (si mantuvo relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido). Contactarse con el médico inmediatamente. En términos generales cuantos más comprimidos se olviden (especialmente aquellos conteniendo los dos principios activos, (días 3-24)), y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos placebo, mayor será el riesgo de embarazo. Si olvidó tomar varios comprimidos, y posteriormente al finalizar el envase calendario/comienzo del nuevo envase, no presenta hemorragia de privación, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Tabla 1. Principios a seguir sobre los comprimidos olvidados

DÍA	Color Contenido de valerato de estradiol (VE)/dienogest (DNG).	Principios a seguir si se olvida un comprimido durante más de 12 horas:
1 - 2	Comprimidos de color amarillo oscuro (3,0 mg de VE).	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día).
3 - 7	Comprimidos de color rojo claro (2,0 mg de VE + 2,0 mg de DNG).	
8 - 17	Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg de VE + 3,0 mg de DNG).	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Continuar con la toma de comprimidos de manera regular. ➢ Anticoncepción adicional durante los próximos 9 días.
18 - 24	Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg de VE + 3,0 mg de DNG).	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Desechar el envase calendario actual y comenzar inmediatamente con el primer comprimido de un envase calendario nuevo. ➢ Continuar con la toma de comprimidos de manera regular. ➢ Anticoncepción adicional durante los próximos 9 días.
25 - 26	Comprimidos de color rojo oscuro (1,0 mg de VE).	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día). ➢ No es necesaria anticoncepción adicional.
27 - 28	Comprimidos blancos (placebos).	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Desechar el comprimido olvidado y continuar la toma de comprimidos como siempre. ➢ No es necesaria anticoncepción adicional.

ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

ANDREA VENTRICE
FARMACUTICA
COORDINADORA TECN.
MAT. 12.794



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOSB) 0373



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

Consejo en las alteraciones gastrointestinales: en el caso de presentarse alteraciones gastrointestinales graves (por ej., vómitos o diarrea), puede que la absorción resulte incompleta, por lo que se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo se produjeran vómitos, se deberá tomar lo antes posible el siguiente comprimido; si fuera posible, en un lapso de tiempo no mayor de 12 horas después del horario habitual de toma. Si el tiempo transcurrido fuera mayor de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos (ver "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"). Si la mujer no deseara cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar de otro envase el/los comprimido/s correspondiente/s necesario/s.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes: GIPSY sólo está indicado después de la menarquia.

Pacientes peritricas: no proceda. GIPSY no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática: GIPSY está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Ver también la sección "Contraindicaciones".

Pacientes con insuficiencia renal: GIPSY no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Las combinaciones de anticonceptivos orales (AOC) no deben administrarse en las circunstancias que se indican a continuación; y si cualquiera de ellas apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento. Antecedentes o presencia de trombosis venosa (por ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar). Antecedentes o presencia de trombosis arterial (por ej., infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ej., angina de pecho o accidente isquémico transitorio). Antecedentes o presencia de accidente cerebrovascular (ACV). Presencia de factores de riesgo graves (uno o más) o múltiples, de trombosis (venosa o arterial), como: diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave, dislipoproteinemia grave. Predisposición (hereditaria o adquirida) para padecer trombosis (venosas o arteriales), como ser: resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus), hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C y déficit de proteína S. Antecedentes o presencia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave. Antecedentes o presencia de enfermedad hepática grave, cuando las pruebas de función hepática no hayan normalizado sus valores. Antecedentes o presencia de tumores hepáticos (benignos o malignos). Sospecha o conocimiento de procesos malignos, influenciados o dependientes de hormonas sexuales (por ej., de los órganos genitales o de las mamas). Hemorragia vaginal de origen incierto. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. Embarazo conocido o sospechado. Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o excipientes.

ADVERTENCIAS

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

Ante una situación de riesgo, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular, antes de que decida empezar a usarlos. En caso de aparición, agravamiento, o exacerbación de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC. Las siguientes advertencias, derivan de datos clínico-epidemiológicos de los AOC que contienen etinilestradiol, desconociéndose su aplicabilidad en los AOC que contienen la presente combinación hormonal. No existen hasta el momento estudios epidemiológicos sobre los efectos de los AOC que contienen estradiol/valerato de estradiol. No se sabe si estas advertencias y precauciones se aplican a GIPSY.

Trastornos circulatorios: en estudios epidemiológicos se ha observado una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente. Durante el empleo de cualquier AOC, pueda aparecer tromboembolismo venoso (TEV), cuyo riesgo es mayor durante

ANDREA VENTRICE
MODERADORA
CRAVERI S.A.I.C.

ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
SOCIETA PER AZIONE
S.P.A. 12.700

el primer año de utilización. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos recubiertos de 4 semanas o más) el mismo o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses. Puede manifestarse como una tromboflebitis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de bajas dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

Los síntomas de la tromboflebitis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores. Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (por ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (por ej., infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la conciencia o desmayo con o sin convulsiones.

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con:

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²);
- antecedentes familiares positivos (por ej.: tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente joven). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo importante. En estas circunstancias es recomendable suspender el uso del AOC (al menos cuatro semanas antes en caso de una cirugía programada) y no reanudar hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa;
- tabaquismo (a mayor consumo importante y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión arterial;
- migraña;
- enfermedad valvular cardíaca;
- fibrilación auricular.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (ver "Embarazo y lactancia").

Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el prólogo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGESTROL)

56 05 13

trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores: en algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo-plazo (> 5 años), pero se sigue debatiendo acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual u otros factores de confusión como el virus del papiloma humano (VPH). Según un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. La frecuencia de cáncer de mama diagnosticado es algo mayor en usuarias de los AOC. Dado que esta patología es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño comparado con el riesgo total de contraer cáncer de mama. No se conoce la relación con el uso de los AOC.

En usuarias de AOC, es rara la observación de tumores hepáticos benignos, y lo es aún más la de malignos, que en casos aislados, han provocado hemorragias intraabdominales con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial, en mujeres que toman AOC y que presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras advertencias: las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC. Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando se alcancen valores de presión arterial normales, se puede reiniciar el AOC si se considera apropiado. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con otosclerosis. Los estrógenos exógenos pueden exacerbar o inducir los síntomas de angioedema, en mujeres con angioedema hereditario. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retomen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC. Aunque los AOC pueden tener efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de baja dosis (que contengan menos de 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente, especialmente en la etapa inicial de empleo de los mismos. Se ha registrado durante el uso de AOC empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Puede producirse ciosama ocasionalmente, sobre todo en las mujeres con antecedente de ciosama gravídico. Las mujeres con tendencia al ciosama deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC. Los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, por lo que deben ser monitoreadas en especial aquellas pacientes con patologías que pudiesen agravarse por la retención hidrosalina, por ejemplo cardíacas o renales. En las pacientes con insuficiencia renal terminal el nivel de estrógenos circulantes puede aumentar tras la administración del AOC.

GIPSY contiene lactosa en su formulación. Esto debe ser tomado en cuenta por pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa que toman dietas sin lactosa.

ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

PHARMACEUTICAL
CORPORATION
MAT. 12.788



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



Exploración/ consulta médica: antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC, es necesario descartar un posible embarazo, obtener historia clínica y examen físico completo guiado por las contraindicaciones y las advertencias, y éstos deben repetirse periódicamente basándose en las recomendaciones clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Hay que instar a la mujer a leer atentamente el prospecto y seguir las instrucciones. Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia: la eficacia de los AOC puede disminuir por ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos activos (ver "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos (ver "Consejo en las alteraciones gastrointestinales") o si toma medicación concomitante (ver "Interacciones farmacológicas").

Control del ciclo: todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá significado tras un intervalo de adaptación de unos 3 ciclos. En un estudio clínico en el que se utilizó un AOC con la presente combinación de valerato de estradiol/dienogest, en cada ciclo, del 10 al 18% de la mujeres presentaron sangrado intermenstrual, y en aproximadamente el 15% de los ciclos se produjo amenorrea. Las usuarias de un AOC con la presente combinación de valerato de estradiol/dienogest pueden experimentar amenorrea sin estar embarazadas. Si ha tomado GIPSY siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología/dosificación - Modo de administración" es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado GIPSY siguiendo dichas instrucciones antes de producirse la primera falta de hemorragia por privación, o si no se presentara en dos ciclos consecutivos, se debe descartar un embarazo antes de continuar con su uso.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Éstas pueden incluir el legado.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Se deben consultar los prospectos de los medicamentos utilizados en forma concomitante con la finalidad de identificar potenciales interacciones con GIPSY. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efecto de otras drogas sobre los AOC: las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Las mujeres tratadas con fármacos inductores de las enzimas microsomiales o con algunos antibióticos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo que dure la administración del medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC (inductores enzimáticos y antibióticos)

► Inducción enzimática (aumento del metabolismo hepático): pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomiales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (por ej.: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* -hierba de San Juan-).

También se ha informado que los inhibidores de la proteasa del VIH/SIDA (por ej., ritonavir) y los inhibidores no nucleosídeos de la transcriptasa reversa (por ej., nevirapina), así como las combinaciones de ellos, pueden potencialmente afectar el metabolismo hepático.

► Antibióticos (interferencia con la circulación enterohepática): en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de estradiol (por ej.: penicilinas, tetraciclinas).

Sustancias que interfieren con el metabolismo de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)

Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

ANDREA VENTRICE
FARMACIA
CRAVERI S.A.I.C.

ANDREA VENTRICE
FARMACIA
CRAVERI S.A.I.C.
FARMACIA
CRAVERI S.A.I.C.
FARMACIA
CRAVERI S.A.I.C.
FARMACIA
CRAVERI S.A.I.C.
FARMACIA
CRAVERI S.A.I.C.



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



Los inhibidores conocidos del CYP3A4 como antifúngicos azólicos (por ej.: ketoconazol), cimetidina, verapamilo, macrólidos (por ej.: eritromicina), diltiazem, antidepresivos y jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dienogest.

Las concentraciones plasmáticas de estradiol y dienogest en estado estable aumentaron en un estudio que investigó el efecto de los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina). La coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor, produjo un aumento del 186% del ABC (0-24h) en estado estable para dienogest y un aumento del 57% para estradiol. Cuando se coadministró con eritromicina, un inhibidor de moderada potencia, el ABC (0-24h) de dienogest y estradiol en estado estable aumentaron un 62% y 33%, respectivamente.

Efecto de los AOC sobre otras drogas: los AOC pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. Consecuentemente, los niveles plasmáticos y tisulares de determinados fármacos pueden disminuir (por ej., lamotrigina) o aumentar (por ej., ciclosporina). Los resultados de estudios *in vitro* indicarían que la inhibición de las enzimas CYP por la combinación hormonal de este AOC, es poco probable a dosis terapéuticas. La farmacocinética de la nifedipina no se vio afectada por la administración concomitante de 2 mg de dienogest + 0,03 mg de etinilestradiol.

Otras Interacciones

Efecto de los AOC en pruebas de laboratorio: los resultados de ciertas pruebas de laboratorio pueden verse afectados con el uso de anticonceptivos esteroides, como por ejemplo los parámetros séricos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y fibrinólisis, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, por ejemplo la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipido/lipoproteínas. Los cambios generalmente permanecen dentro de los límites normales.

Nota: debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes, para identificar interacciones potenciales.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Embarazo y lactancia

No se debe utilizar GIPSY durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con GIPSY deberá interrumpirse su administración. Algunos estudios epidemiológicos con AOC que contienen etinilestradiol no han revelado aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni efecto teratogénico cuando los AOC fueron utilizados de forma inadvertida durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican riesgo de toxicidad reproductiva.

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactancia. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche y afectar al lactante.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más serios asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias".

En la *Table 2* se exponen los eventos adversos (EA) según las clasificaciones por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA).^{*} Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. Los eventos adversos se registraron en 3 ensayos clínicos de fase III (N=2.286 mujeres en riesgo de embarazo) y se consideraron al menos posiblemente relacionadas causalmente con el uso del AOC conteniendo valerato de estradiol/dienogest.

ANDREA VENTURA
AFIDERADA
CRAVERI S.A.I.C.

ANDREA VENTURA
AFIDERADA
CRAVERI S.A.I.C.
MAT. 12.794

Tabla 2. Eventos adversos, ensayos clínicos de fase III, N= 2.266 mujeres (100,0%)

Categoría de eventos adversos	Frecuencia (≥ 1/100 a < 1/10)	Frecuencia (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Infección fúngica Candidiasis vaginal Infección vaginal	Candidiasis Herpes simple Síndrome de histoplasmosis ocular presunta Tinea versicolor Infección del tracto urinario Vaginitis bacteriana Infección micótica vulvovaginal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Retención de líquidos Hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión/humor depresivo Libido disminuida Trastorno mental Cambio de humor	Inestabilidad emocional Agresión Ansiedad Disforia Libido aumentada Nerviosismo Inquietud Trastorno del sueño Estrés
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ¹	Mareos	Trastorno de la atención Parestesia Vértigo
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial Migraña ²	Varices sangrantes Sofocos, bochornos Hipotensión arterial Fiebre de heno
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ³	Diarrea Náuseas Vómitos	Estreñimiento Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepato biliares			Alanina aminotransferasa aumentada Hiperplasia nodular focal del hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Prurito ⁴ Exantema ⁵	Reacción alérgica cutánea ⁶ Cloasma Dermatitis Hirsutismo Hipertriosis Neurodermatitis Trastorno de la pigmentación Seborrea Trastorno cutáneo ⁷
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda Espasmos musculares Sensación de pesadez



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



ANDREA VENTRICE
FARMACUTICA
COORDINADORA TÉCNICA
MAT. 12.798



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



0513

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Molestias mamarias ¹ Dismenorrea Sangrado intracíclico (metrorragia) ²	Crecimiento mamario Nódulo mamario Displasia cervical Sangrado uterino disfuncional Dispareunia Enfermedad fibroquistica de la mama Menorragia Trastorno menstrual Quiste ovárico Dolor pélvico Síndrome premenstrual Leiomioma uterino Espasmo uterino Flujo vaginal Sequedad vulvovaginal	Neoplasia benigna de la mama Quiste de mama Sangrado coital Galactorrea Hemorragia genital Hipomenorrea Retraso menstrual Rotura de quiste ovárico Sensación de ardor vaginal Sangrado uterino / vaginal incluyendo manchado Olor vaginal Molestias vulvovaginales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos generales y afecciones del punto de administración		Iritabilidad Edema	Dolor torácico Fatiga Malestar
Pruebas complementarias	Aumento de peso	Disminución de peso	
<p>*Se anota el término MedDRA (versión 10,0) más apropiado para describir un cierto evento adverso. No se anotan sinónimos o trastornos relacionados, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.</p> <p>** Todos los EA expuestos en la categoría "raros" ocurrieron sólo en 1 a 2 voluntarias, siendo < 0,1%.</p> <p>¹ Incluyendo cefalea tensional</p> <p>² Incluyendo migraña con aura y migraña sin aura</p> <p>³ Incluyendo distensión abdominal</p> <p>⁴ Incluyendo prurito generalizado y exantema prurítico</p> <p>⁵ Incluyendo exantema maculoso</p> <p>⁶ Incluyendo dermatitis alérgica y urticaria</p> <p>⁷ Incluyendo tirantaz de la piel</p> <p>⁸ Incluyendo mastalgia, alteraciones en los pezones y dolor en los pezones</p> <p>⁹ Incluyendo menstruación irregular</p>			

Además de los eventos adversos mencionados antes, también se ha producido eritema nodoso, eritema multiforme, secreción e hipersensibilidad mamaria bajo el tratamiento con AOC con EE. Aunque estos síntomas no se notificaron durante los estudios clínicos realizados con el AOC conteniendo valerato de estradiol/dienogest, sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que también ocurran con este tratamiento.

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


ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.


ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
COORDINATORA TÉCNICA
MAT. 12-784



GIPSY (ESTRADIOL VALERATO - DIENOGEST)



0513

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de tomar una sobredosis de los comprimidos activos, los síntomas que pueden presentarse son: náuseas, vómitos y hemorragia vaginal leve.

No se han notificado efectos deletéreos graves por sobredosis. No existe antídoto 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) 4982-8886/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4854-8648/4658-7777.

Opcionalmente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

GIPSY se presenta en envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro, 5 comprimidos recubiertos rojo claro, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro, 2 comprimidos recubiertos rojo oscuro y 2 comprimidos recubiertos blancos).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTAR A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT
Certificado N°

Director Técnico: Eduardo Daniel Rodríguez. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 - (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar - info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión:/...../.....


ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.


ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-FABRICATORA TÉCNICA
MAT. 12.788



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018626-11-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0513, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GIPSY.

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

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Nombre Comercial: GIPSY.

Clasificación ATC: G03FA.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPTIVO HORMONAL ORAL.

Concentración/es: 3 mg de ESTRADIOL VALERATO (COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO OSCURO - ACTIVO); 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 2 mg de DIENOGEST (COMPRIMIDO RECUBIERTO ROSA CLARO - ACTIVO); 2 mg de ESTRADIOL VALERATO, 3 mg de DIENOGEST (COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO CLARO - ACTIVO); 1 mg de ESTRADIOL VALERATO (COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO OSCURO - ACTIVO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

§, COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO OSCURO - ACTIVO:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 3 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.198 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 47.88 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.664 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9.6 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.4 mg, OPADRY II HP 85 1.59 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ROSA CLARO - ACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

∩



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 47.1 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.096 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.4 mg, OPADRY II HP 85 1.94 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO CLARO - ACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.199 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.1 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.096 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.398 mg, OPADRY II HP 85 1.94 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO OSCURO - ACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 1 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.195 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 49.88 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.664 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 mg,



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9.6 mg, ALMIDON DE MAIZ 14.4 mg,
OPADRY II HP 85 1.59 mg.

COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO – INACTIVO:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s:----- .

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.825 mg, CROSCARMELOSA SODICA
2.325 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.05 mg, CELLACTOSA 76.85 mg, OPADRY II
HP 85 1.99 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2
comprimidos recubiertos amarillo oscuro activos, 5 comprimidos recubiertos rojo
claro activos, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro activos, 2 comprimidos
recubiertos rojo oscuro activos y 2 comprimidos recubiertos blancos inactivos).

Contenido por unidad de venta: envase calendario conteniendo 28 comprimidos
recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro activos, 5 comprimidos
recubiertos rojo claro activos, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro activos, 2
comprimidos recubiertos rojo oscuro activos y 2 comprimidos recubiertos blancos
inactivos).

Período de vida Útil: 24 meses



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Forma de conservación: ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado N° **57005**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **25 ENE 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

05131

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