



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-01774476-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-01774476-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AMAPOLI / NOMEGESTROL ACETATO - ESTRADIOL (como HEMIHDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / NOMEGESTROL ACETATO 2,5 mg - ESTRADIOL (como HEMIHDRATO) 1,5 mg; aprobada por Certificado N° 57.463.

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 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AMAPOLI / NOMEGESTROL ACETATO - ESTRADIOL (como HEMIHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / NOMEGESTROL ACETATO 2,5 mg - ESTRADIOL (como HEMIHIDRATO) 1,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-06808080-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-06808170-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.463, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-01774476-APN-DGA#ANMAT

js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.03 15:56:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.03 15:56:50 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

AMAPOLI

NOMEGESTROL ACETATO 2,5 mg
ESTRADIOL (como HEMIHDRATO) 1,5 mg
Comprimidos Recubiertos

Lea atentamente este prospecto antes de empezar a tomar AMAPOLI por que contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

- ¿Qué es AMAPOLI y para que se utiliza?

AMAPOLI es un anticonceptivo oral, cuya indicación es evitar el embarazo.

AMAPOLI contiene 24 comprimidos recubiertos activos, color ocre; compuesto por dos hormonas femeninas: Acetato de nomegestrol 2,5 mg, (una hormona con efecto similar a la progesterona del cuerpo lúteo biológico) y Estradiol (como hemihidrato) 1,5 mg (una hormona con efecto estrogénico). Además, contiene 4 comprimidos recubiertos inactivos (placebos) color blanco, cuya finalidad es mantener la toma diaria evitando los olvidos. A estos anticonceptivos que como **AMAPOLI** contienen dos hormonas diferentes se los denominan preparados combinados.

- ¿Qué necesita saber antes de tomar AMAPOLI?

Antes de empezar a tomar **AMAPOLI**, el médico le hará algunas preguntas acerca de sus antecedentes personales de salud y de sus familiares cercanos. El médico también le medirá la presión arterial y, dependiendo de su situación personal, también puede realizar otros análisis.

En este prospecto se describen varias situaciones en las que usted deberá dejar de tomar **AMAPOLI** o en las que la fiabilidad del comprimido recubierto puede estar reducida. En tales situaciones, usted no deberá tener relaciones sexuales o deberá

tomar adicionalmente precauciones anticonceptivas sin hormonas, por ejemplo, el uso de un preservativo o de otro método de barrera. No use los métodos del ritmo o de la temperatura. Es posible que estos métodos no sean fiables porque los anticonceptivos hormonales alteran los cambios habituales de la temperatura y del moco cervical que tienen lugar durante el ciclo menstrual.

AMAPOLI, al igual que otros anticonceptivos hormonales, no protege contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra ninguna otra enfermedad de transmisión sexual.

- ¿Cuándo no debe tomarse **AMAPOLI**?

- Si usted presenta formación de coágulos de sangre (trombosis venosa), en los pulmones, en una pierna u otras partes del cuerpo o si anteriormente ha padecido esta patología.
- Enfermedad de las arterias como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
 - Trastornos existentes (posiblemente hereditarios) del sistema de coagulación, como deficiencia de antitrombina III, de proteína C, proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidicos como así también resistencia a la proteína C activada (PCA).
 - Patologías o afecciones hepáticas (como hepatitis existente o preexistente), los primeros indicios de una afección hepática pueden ser una coloración amarilla en piel y mucosa (ictericia) o picazón (prurito) en el cuerpo.
 - Patologías o afecciones renales (insuficiencia renal crónica o insuficiencia renal aguda).
 - Confirmación o sospecha de carcinoma mamario o cáncer de los órganos genitales.
 - Hemorragias vaginales no habituales de origen no esclarecido.
 - Migrañas con síntomas neurológicos locales.
 - Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o de los excipientes que presenta **AMAPOLI**.
 - Menores de 18 años (tener en cuenta que este medicamento no ha sido probado en menores de 18 años).
 - Intolerancia a la lactosa (este producto contiene lactosa en su formulación).

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en las adolescentes menores de 18 años por lo que no debe recibirlo menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar AMAPOLI.

¿Cuándo debe consultar a su médico?

Busque asistencia médica urgente si usted:

- nota posibles signos de un coágulo de sangre que pueden significar que está sufriendo un coágulo de sangre en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda), un coágulo de sangre en el pulmón (es decir, embolia pulmonar), un ataque al corazón o un ictus (Ver “síntomas de coágulos de sangre”).

Para obtener una descripción de los síntomas de estos efectos adversos graves, consulte “Cómo reconocer un coágulo de sangre”.

- observa algún cambio en su salud, que afecte especialmente a cualquiera de los elementos mencionados en este prospecto

- nota un bulto en el pecho;
- presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua o la garganta, o dificultad para deglutir, o ronchas, acompañadas de dificultad para respirar;
- va a usar otros medicamentos
- va a estar inmovilizada o va a someterse a una intervención quirúrgica (informe a su médico por lo menos con cuatro semanas de antelación);
- presenta un sangrado vaginal no habitual y abundante;
- ha olvidado tomar uno o más comprimidos en la primera semana del blíster y ha mantenido relaciones sexuales sin protección en los siete días anteriores
- padece una diarrea intensa o presenta vómitos intensos;
- deja de tener la regla y sospecha que está embarazada (no comience el siguiente blíster hasta que el médico se lo diga;

Informe a su médico si sufre cualquiera de las siguientes afecciones.

Si la afección se desarrolla o empeora mientras está usando AMAPOLI, también debe informar a su médico si tiene:

- angioedema hereditario y adquirido. Consulte inmediatamente al médico si presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua o la garganta, o dificultad para deglutir, o ronchas, acompañadas de dificultad para respirar. Los medicamentos que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema;
- epilepsia;
- enfermedad del hígado (por ejemplo, ictericia) o de la vesícula biliar (por ejemplo, cálculos);
- diabetes;

- depresión;
- enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria crónica);
- lupus eritematoso sistémico (LES, una enfermedad que afecta a su sistema natural de defensa);
- síndrome urémico hemolítico (SUH, un trastorno de la coagulación de la sangre que provoca insuficiencia en el riñón);
- anemia de células falciformes (una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos);
- niveles elevados de grasa en la sangre (hipertrigliceridemia) o antecedentes familiares conocidos de esta afección. La hipertrigliceridemia se ha asociado a mayor riesgo de padecer 34 pancreatitis (inflamación del páncreas);
- una inflamación de las venas que hay debajo de la piel (tromboflebitis superficial);
- varices;
- una afección que se produjo por primera vez o que empeoró durante el embarazo o con el uso anterior de hormonas femeninas; por ejemplo: pérdida de la audición, porfiria (una enfermedad de la sangre), herpes gestacional (erupción cutánea con vesículas durante el embarazo), corea de Sydenham (una enfermedad de los nervios en la que se producen movimientos súbitos del cuerpo);
- tiene o ha tenido alguna vez cloasma (manchas pigmentadas marrón-dorado en la piel, llamados “parches del embarazo”, sobre todo en la cara). En ese caso, evite una exposición excesiva al sol o a la luz ultravioleta.

Informe también a su médico si:

- un familiar cercano sufre o ha sufrido alguna vez cáncer de mama;
- necesita una operación o si pasa mucho tiempo sin ponerse de pie (Ver “Síntomas de coágulos de sangre”);
- acaba de dar a luz y tiene mayor riesgo de presentar coágulos de sangre. Debe preguntar a su médico cuánto tiempo debe esperar después de dar a luz para empezar a tomar AMAPOLI.

Meningiomas

Se han notificado casos de meningioma (generalmente tumores benignos del cerebro) con el uso prolongado (varios años) de monoterapia con nomegestrol (sin estradiol) a dosis más elevadas de 3,75 mg y 5 mg y superiores (ver sección “No use AMAPOLI”. Si se diagnostica un meningioma, el tratamiento con AMAPOLI se debe suspender.

Trastornos psiquiátricos

Algunas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales como AMAPOLI han notificado depresión o un estado de ánimo deprimido. La depresión puede ser grave y a veces puede inducir pensamientos suicidas. Si experimenta alteraciones del estado de ánimo y síntomas depresivos, póngase en contacto con su médico para obtener asesoramiento médico adicional lo antes posible.

Precauciones en embarazo y lactancia:

En caso de producirse un embarazo durante la administración de **AMAPOLI**, debe interrumpirse inmediatamente su toma. En caso de embarazo confirmado o sospecha del mismo, no debe ingerir **AMAPOLI**.

Errores en la administración y sobredosis: hasta el momento no se posee experiencia en caso de sobredosis. Teniendo en cuenta experiencias generales con anticonceptivos orales, pueden presentarse los siguientes síntomas frente a una sobredosis:

- Náuseas
- Vómitos
- Sangrados intermenstruales.

Si se comprueba que un niño accidentalmente ha ingerido varios comprimidos, debe consultar a su médico de inmediato.

- ¿Qué debe tenerse en cuenta si se ha olvidado de tomar los comprimidos?

En caso de un olvido de la toma menor de 12 horas aún se garantiza el efecto anticonceptivo de **AMAPOLI**. Se deberá tomar lo antes posible el comprimido olvidado e ingerir los siguientes comprimidos recubiertos a la hora acostumbrada.

Si la hora de la toma se trasladó más de 12 horas, el efecto anticonceptivo de **AMAPOLI** ya no está asegurado:

Día 1 a 7: debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto lo recuerde. Aunque esto implique tomar dos comprimidos a la vez. Consecutivamente debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. Junto a esto, los 7 días siguientes debe utilizarse un método de barrera, como, por ejemplo, un condón. Debe plantearse la posibilidad de un embarazo, si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los 7 días anteriores. Se debe tener en cuenta que mayor es el riesgo de embarazo cuanto más comprimidos activos ocre se olvida tomar.

Día 8 a 17: debe tomarse el último comprimido olvidado, aunque esto signifique tomar 2 comprimidos a la vez. Consecutivamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. No es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre y cuando haya tomado correctamente los comprimidos en los 7 días anteriores al primer

comprimido olvidado. No obstante, es aconsejable que tome precauciones adicionales durante 7 días, si se ha olvidado más de un comprimido.

Día 18 a 24: el riesgo de disminución de la protección anticonceptiva es inminente debido a la próxima fase de comprimidos placebo (blancos). Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, haya tomado adecuadamente todos los comprimidos. En caso contrario deberán seguir la primera de estas 2 opciones y tomar precauciones adicionales también para los 7 días siguientes:

- 1) Usted debe tomar el último comprimido olvidado apenas lo recuerde, aunque esto signifique tomar 2 comprimidos a la vez. Seguidamente debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos (ocre) se hayan acabado. Los 4 comprimidos inactivos (blancos) de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blíster debe iniciarse de inmediato. Resulta poco probable que presente una metrorragia de privación hasta el fin de la toma de comprimidos activos del segundo envase. Sin embargo, puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.
- 2) También se puede aconsejar que interrumpa la toma de comprimidos activos (ocre) del envase blíster actual. Seguidamente usted deberá tomar comprimidos de placebo (blancos) de la última fila durante un período de hasta 4 días, incluidos los días que se ha olvidado de tomar los comprimidos. Posteriormente debe seguir con el otro blíster.
Debe plantearse la posibilidad de un embarazo, si se olvida de tomar los comprimidos y posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimido de placebo.

- Olvido de comprimidos blancos de placebo:

Los comprimidos blancos de la última (4ta) fila del blíster pueden no tenerse en cuenta. La protección anticonceptiva no está reducida. A pesar de esto para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo, los mismos deberán desecharse.

- En caso de molestias gastrointestinales:

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberán tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si usted padece vómitos o diarrea, en las primeras 3 a 4 horas de la toma de los comprimidos activos, es probable que el organismo no absorba los principios de los comprimidos, por lo que esta situación es comparable a la de una toma olvidada por eso se debe tomar a la brevedad un comprimido de color ocre de un blíster de reserva en lo posible dentro de las 12 horas de la hora normal de administración (con todos los anticonceptivos orales pueden presentarse sangrados irregulares, especialmente en los primeros meses por lo que puede ser necesario el uso de tampones o toallas femeninas, pero se debe proseguir con la toma de los comprimidos. Estos sangrados irregulares en general cesan aproximadamente después del tercer ciclo, en cuanto el organismo se acostumbra a los nuevos comprimidos. Deberá acudir a su médico en caso de que el sangrado perdure, sea de mayor intensidad o se presente nuevamente. En caso de falta de menstruación, pero habiendo ingerido todos los comprimidos según prescripción, no haber padecido vómitos o diarrea y no haber ingerido otros medicamentos, un embarazo es poco probable.

Por esto puede continuarse con los comprimidos del próximo ciclo. Pero si se produce falta de menstruación durante 2 ciclos seguidos, existe la posibilidad de embarazo. Hasta no determinar la ausencia de embarazo usted no debe continuar con la toma de los comprimidos y debe acudir de inmediato al médico.

-Cuándo debe consultar a su médico

Contacte con su médico lo antes posible:

- Si observa algún cambio en su salud, que afecte especialmente a cualquiera de los elementos mencionados en este prospecto
- Si nota un bulto en el pecho.
- Si presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta, y/o dificultad para deglutir, o ronchas, acompañadas de dificultad para respirar.
- Si va a usar otros medicamentos
- Si va a estar inmovilizada o va a someterse a una intervención quirúrgica
- Si presenta un sangrado vaginal no habitual y abundante.

- Si ha olvidado tomar dos comprimidos o más en la primera semana del blíster y ha tenido relaciones sexuales en los siete días anteriores
- Si usted padece una diarrea intensa.
- Si deja de tener la regla y sospecha que está embarazada (no comience el siguiente blíster hasta que el médico se lo diga).

Deje de tomar los comprimidos y consulte inmediatamente a su médico si nota posibles signos de un coágulo de sangre (Ver síntomas de coágulos de sangre).

En algunos casos, es necesario que tenga un cuidado especial mientras toma una píldora combinada.

Informe a su médico si usted cumple alguna de las siguientes condiciones. Asimismo, si se presenta la afección o si empeora mientras está usando **AMAPOLI**, debe informar a su médico.

- Si padece angioedema hereditario. Consulte inmediatamente al médico si presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta, y/o dificultad para deglutir, o ronchas, acompañadas de dificultad para respirar. Los productos que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema.
- Si un familiar cercano sufre o ha sufrido alguna vez un cáncer de mama.
- Si sufre epilepsia.
- Si sufre una enfermedad del hígado (por ejemplo, ictericia) o de la vesícula biliar (por ejemplo, cálculos).
- Si padece diabetes.
- Si padece depresión.
- Si sufre la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria crónica).
- Si padece lupus eritematoso sistémico (una enfermedad que afecta a su sistema natural de defensa).
- Si padece un síndrome urémico hemolítico (un trastorno de la coagulación de la sangre que causa insuficiencia renal).
- Si sufre anemia de células falciformes (una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos).
- Si sufre un aumento de la concentración de ácidos grasos en la sangre (hipertrigliceridemia) o antecedentes familiares positivos para esta afección (hipertrigliceridemia familiar). En ese caso, puede tener un riesgo aumentado de presentar pancreatitis (inflamación del páncreas) al usar píldoras combinadas.
- Si presenta una afección que se produjo por primera vez o que empeoró durante el embarazo o con el uso anterior de hormonas sexuales; por ejemplo: pérdida de la

audición, porfiria (una enfermedad de la sangre), herpes gestacional (erupción cutánea con vesículas durante el embarazo), corea de Sydenham (una enfermedad de los nervios en la que se producen movimientos súbitos del cuerpo), angioedema (hereditario).

- Si sufre (o ha sufrido alguna vez) cloasma (manchas pigmentadas marrón-dorado, llamados “parches del embarazo”, sobre todo en la cara). En ese caso, evite una exposición excesiva al sol o a la luz ultravioleta.
- Si necesita una operación o si está acostada durante un tiempo prolongado “Coágulos de sangre (trombosis)”.

Coágulos de sangre en una vena

Un coágulo de sangre en una vena (lo que se conoce también como “trombosis venosa”) puede bloquear la vena. Esto puede ocurrir en las venas de las piernas, los pulmones (embolia pulmonar) o cualquier otro órgano.

El uso de una píldora combinada aumenta el riesgo de una mujer de presentar dichos coágulos, en comparación con una mujer que no toma ninguna píldora combinada. El riesgo de presentar un coágulo en una vena es máximo en el primer año que una mujer toma la píldora. El riesgo no es tan alto como el riesgo de presentar un coágulo de sangre durante el embarazo.

El riesgo de coágulos de sangre en una vena en las usuarias de píldoras combinadas aumenta:

- al aumentar la edad;
- si uno de sus familiares próximos ha sufrido un coágulo de sangre en la pierna, los pulmones o en otro órgano cuando era joven;
- si tiene exceso de peso;
- si debe someterse a una operación, si está acostada durante un tiempo prolongado debido a una lesión o enfermedad o si tiene la pierna enyesada. Si esto es su caso, es importante que informe a su médico de que está usando **AMAPOLI** ya que puede que tenga que interrumpir el tratamiento. Tal vez el médico le aconseje que deje de usar el anticonceptivo hormonal varias semanas antes de la intervención quirúrgica o mientras está menos móvil. El médico también le dirá cuándo puede empezar a usar de nuevo **AMAPOLI** cuando deje de estar acostada.

Coágulos de sangre en una arteria

Un coágulo de sangre en una arteria puede causar problemas graves. Por ejemplo, un coágulo de sangre en una arteria del corazón puede causar un ataque al corazón; en el cerebro, puede causar una trombosis cerebral.

El uso de una píldora combinada se ha asociado a un aumento del riesgo de coágulos en las arterias. El riesgo aumenta:

- al aumentar la edad;
- si usted fuma;

si toma un anticonceptivo hormonal como **AMAPOLI**, se le aconseja encarecidamente que deje de fumar, especialmente si tiene más de 35 años;

- si tiene exceso de peso;
- si tiene la presión arterial elevada;
- si uno de sus familiares próximos ha sufrido un ataque al corazón o una trombosis cerebral cuando era joven;
- si tiene un nivel alto de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos);
- si sufre migrañas;
- si tiene algún problema del corazón (trastorno valvular, un trastorno del ritmo cardíaco).

Síntomas de los coágulos de sangre:

Deje de tomar los comprimidos y consulte inmediatamente a su médico si nota los posibles signos de un coágulo de sangre, por ejemplo:

- una tos no habitual y repentina;
- un dolor intenso en el pecho, que puede llegar al brazo izquierdo; dificultad para respirar;
- cualquier dolor de cabeza no habitual, intenso o de larga duración, o un empeoramiento de la migraña;
- una pérdida parcial o completa de la visión o visión doble;
- dificultad para hablar o para articular las palabras;
- cambios súbitos en la audición, el olfato o el gusto;
- mareos o desvanecimientos;
- debilidad o entumecimiento en cualquier parte de su cuerpo;
- dolor intenso en el abdomen;
- dolor intenso o hinchazón cualquiera de las piernas.

Después de un coágulo de sangre, la recuperación no siempre es completa. Raramente, pueden producirse discapacidades graves permanentes o incluso el coágulo de sangre puede ser mortal.

Directamente después de dar a luz, las mujeres tienen un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre; por esta razón, debe preguntarle al médico cuánto tiempo después

de un parto puede empezar a tomar una píldora combinada.

Cáncer

Se han observado casos de cáncer de mama con una frecuencia ligeramente mayor en las mujeres que toman píldoras combinadas, pero no se sabe si esto es causado por las píldoras combinadas. Por ejemplo, puede ser que se detecten más tumores en las mujeres que toman píldoras combinadas porque son examinadas con mayor frecuencia por el médico. Después de interrumpir la píldora combinada, el aumento del riesgo disminuye gradualmente.

Es importante que se revise con regularidad los pechos y que consulte a su médico si nota algún bulto.

También deberá informar a su médico si un familiar cercano sufre o ha sufrido alguna vez cáncer de mama.

En casos raros, en las mujeres que toman píldoras, se han notificado tumores benignos (no cancerosos) del hígado e, incluso en casos más excepcionales, tumores malignos (cancerosos) del hígado. Contacte con su médico si sufre un dolor abdominal excepcionalmente intenso.

El cáncer cervicouterino es causado por una infección por el virus del papiloma humano (VPH). Se ha notificado que se produce con mayor frecuencia en las mujeres que usan la píldora durante un tiempo prolongado. No se sabe si esta observación se debe al uso de anticonceptivos hormonales o a otros factores, como la diferencia en la conducta sexual.

Análisis de laboratorio

Si le hacen algún análisis de sangre o de orina, informe a su médico de que está tomando **AMAPOLI**, ya que puede afectar a los resultados de algunos análisis.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si sufre cualquier efecto adverso, especialmente si es grave y persistente, o tiene algún cambio de salud que cree que se puede deber a AMAPOLI, consulte a su médico.

Todas las mujeres que toman anticonceptivos hormonales combinados corren mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas (tromboembolia venosa [TEV]) o coágulos de sangre en las arterias (tromboembolia arterial [TEA]). Para obtener información más detallada sobre los diferentes riesgos de tomar anticonceptivos hormonales combinados, ver “Qué necesita saber antes de tomar AMAPOLI

Los siguientes efectos adversos se han relacionado con el uso de AMAPOLI:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- acné;
- cambios en la menstruación (por ejemplo, ausencia o irregularidad).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del deseo sexual, depresión o estado de ánimo depresivo, cambios de humor;
- dolor de cabeza o migraña;
- sentirse enferma (náuseas);
- menstruación abundante, dolor de las mamas, dolor pélvico;
- aumento de peso.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aumento del apetito, retención de líquidos (edema);
- sofocos;
- hinchazón del abdomen (tripa);
- aumento de la sudoración, pérdida de cabello, picor, sequedad de la piel, piel grasa;
- pesadez en las extremidades;
- menstruaciones regulares pero escasas, mamas de mayor tamaño, bulto en la mama, producción de leche mientras no está embarazada, síndrome premenstrual, dolor durante las relaciones sexuales, sequedad de la vagina o la vulva, espasmo del útero;
- irritabilidad;
- aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- coágulos de sangre perjudiciales en una vena o arteria, por ejemplo:

- o en una pierna o pie (es decir, TVP);
- o en un pulmón (es decir, EP);
- o ataque al corazón;
- o ictus;
- o ictus leve o síntomas temporales similares a los de un ictus, lo que se llama accidente isquémico transitorio (AIT);
- o coágulos de sangre en el hígado, estómago/intestino, riñones u ojo.

Las posibilidades de tener un coágulo de sangre pueden ser mayores si tiene cualquier otra afección que aumente este riesgo

- disminución del apetito;
- aumento del deseo sexual;
- trastorno de la atención;
- sequedad de los ojos, intolerancia a las lentes de contacto;
- sequedad de la boca;
- manchas pigmentadas marrón-dorado, sobre todo en la cara, crecimiento excesivo de vello;
- olor vaginal, molestias en la vagina o la vulva;

- hambre;
- enfermedad de la vesícula biliar.

Se han notificado reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) en usuarias de AMAPOLI, pero su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Conservación de AMAPOLI

- No utilice **AMAPOLI** luego de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Consérvese preferentemente a temperatura entre 15°C y 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

- Contenido del envase e información adicional

Los principios activos de **AMAPOLI** son Acetato de nomegestrol y Estradiol (como hemihidrato).

Cada comprimido recubierto activo, color ocre contiene Acetato de nomegestrol 2,5 mg y Estradiol (como hemihidrato) 1,5 mg.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.463



LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Landsman, Farmacéutico



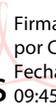
www.laboratoriosbernabo.com

www.cuidadofemenino.com.ar

LANDSMAN
Gastón Lionel

 Firmado digitalmente por
LANDSMAN Gastón Lionel
Fecha: 2023.01.05 09:44:02 -03'00'

CARPANI
Luis Matias

 Firmado digitalmente
por CARPANI Luis Matias
Fecha: 2023.01.05
09:45:30 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-01774476 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 14:58:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.18 14:58:03 -03:00

Proyecto de Prospecto Interno

AMAPOLI

NOMEGESTROL ACETATO 2,5 mg
ESTRADIOL (como HEMIHDRATO) 1,5 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Composición:

Cada comprimido recubierto ocre (activo) contiene:

Nomegestrol Acetato	2,50 mg
Estradiol (como Hemihidrato)	1,50 mg
Almidón pregelatinizado	10 mg
Crospovidona	1,20 mg
Alcohol polivinílico /polietilenglicol /dióxido de titanio /talco	2,49 mg
Estearato de Magnesio	1 mg
Dióxido de silicio	400 mcg
Oxido de hierro amarillo	7,47 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Oxido de hierro rojo	1,358 mcg
Celulosa /Lactosa monohidrato c.s.p.	82,50 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

Croscarmelosa sódica	2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa /polietilenglicol	1,71 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa /lactosa /dióxido de titanio /triacetina	0,730 mg
Simeticona emulsionada	48,70 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Celulosa / Lactosa monohidrato c.s.p.	82,50 mg

Acción Terapéutica:

Anticonceptivos hormonales para uso sistémico. ATC: G03AA14

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal oral.

Acción Farmacológica:

AMAPOLI es un medicamento que pertenece al grupo farmacoterapéutico de hormonas sexuales y moduladores del aparato genital con progestágenos y estrógenos, en asociaciones fijas. El Acetato de Nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea humana endógena. El Acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, y antiestrogénica, actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, andrógena, glucocorticoidea o mineralocorticoide. El estrógeno que contiene **AMAPOLI** es Estradiol (como hemihidrato), un estrógeno idéntico al 17 β -estradiol humano endógeno. El efecto anticonceptivo de **AMAPOLI**, se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son: la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

Población Pediátrica: No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años.

Farmacocinética:

Acetato de Nomegestrol: La absorción del acetato de Nomegestrol administrado por vía oral es rápida. Se alcanzan concentraciones máximas de acetato de Nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/ml, dos horas después de la administración oral de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de Nomegestrol, después de una dosis única es de 63 %, sin observarse un efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la misma. El acetato de Nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina, pero no se liga a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG), ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

Es metabolizado en el hígado por las enzimas del citocromo P450, principalmente por el CYP3A4 y CYP3A5 y posiblemente por el CYP2C19 y el CYP2C8, en varios metabolitos hidroxilados inactivos, sufriendo un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónicos y sulfato.

La vida media de eliminación (T_{1/2}) es de 46 hs (límites: 28 y 83 hs), en el estado estacionario.

Se desconoce la semivida de eliminación de los metabolitos. Es excretado por la

orina y las heces en un 80 % de la dosis aproximadamente, al cabo de 4 días y casi completamente después de 10 días. Las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

El estado estacionario se alcanza luego de los 5 días, observándose concentraciones plasmáticas máximas de acetato de Nomegestrol (12 ng/ml) 1,5 horas después de la administración. En este estado, se obtienen concentraciones plasmáticas promedio de 4 ng/ml.

En condiciones in vitro, el acetato de Nomegestrol no ocasiona ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el P-gp.

Estradiol la biodisponibilidad absoluta del estradiol es de aproximadamente el 1 %, luego de sufrir un efecto considerable de primer paso hepático después de la administración por vía oral, no observándose efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar y amplia, en el organismo, encontrándose generalmente en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales, circula en sangre unido a la SHBG (37 %), y a la albúmina 61 %, quedando aproximadamente del 1 a 2 % libre en plasma. El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente, transformándose rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático) CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 y CYP2C9. La actividad de las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas mantienen un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona. El estradiol se depura rápidamente de la circulación, quedando luego del metabolismo y de la circulación enterohepática, una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. La resultante es una semivida de eliminación, después de la administración por vía intravenosa muy variable del estradiol que se calcula en $3,6 \pm 1,5$ hs.

En estado estacionaria se alcanzan concentraciones séricas máximas de estradiol de aproximadamente 90 Pg/ml, luego de las 6 horas de la administración de una dosis y una concentración sérica promedio de 50pg/ml que se corresponde con las concentraciones de estradiol de las fases tempranas

y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales:

Efecto de la insuficiencia renal:

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de AMAPOLI.

Efecto de la insuficiencia hepática:

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática, sobre las propiedades farmacocinéticas. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos:

No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en los grupos étnicos.

Datos preclínicos sobre seguridad: los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de Nomegestrol o la asociación de ambos han indicado efectos estrogénicos y gestágenos esperados. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fototoxicidad que es comparable con la exposición al estradiol. No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol, no es genotóxico, sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer al crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

Posología y Modo de Administración:

AMAPOLI debe tomarse diariamente durante 28 días consecutivos. El envase contiene 24 comprimidos ocre activos con los cuales se inicia la toma, continuando con 4 comprimidos blancos inactivos. Una vez terminado el envase, se comienza con el siguiente, sin interrupción alguna de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia del sangrado. La metrorragia de privación comienza habitualmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido ocre y puede ocurrir que no haya finalizado antes de comenzar el siguiente envase de **AMAPOLI**.

No hay datos disponibles en pacientes con disfunción renal, aunque es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de Nomegestrol y

del estradiol.

Forma de Administración:

Los comprimidos deben administrarse diariamente vía oral y con algo de líquido si es necesario, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas y en el orden indicado en el blíster. Para esto último se proporcionan adhesivos marcados con los siete días de la semana por lo que para facilitar la toma, la mujer deberá seleccionar el adhesivo correspondiente que comience con el día de inicio de la toma del comprimido y adherido en el blíster.

Como empezar a tomar AMAPOLI:

Sin uso previo, en el último mes, de anticonceptivos hormonales: se empezarán a tomar los comprimidos el primer día de la menstruación, es decir el primer día del ciclo menstrual de la mujer. En tal caso no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico): la mujer podrá comenzar a tomar **AMAPOLI** preferentemente al día siguiente del último comprimido que contiene los principios activos de su AOC anterior, (comprimido activo), o a más tardar, deberá comenzar al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. Para el caso que la mujer haya usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, deberá empezar a tomar **AMAPOLI** preferentemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

Cambio desde un método que contiene sólo progestágeno: (implante, inyectable, Anticonceptivo oral de dosis mínima o desde un dispositivo intrauterino (DIU) hormonal: **AMAPOLI** deberá iniciarse el día de la extracción del dispositivo intrauterino o del implante y administrarse, en el caso de un inyectable, el día que debiera aplicarse la siguiente inyección. Los comprimidos pueden cambiarse cualquier día y **AMAPOLI** deberá empezarse al día siguiente. En estas situaciones se instruirá a la mujer para que use además un método de barrera hasta que haya tomado durante siete días, los comprimidos ocre activos ininterrumpidamente.

- Luego de un aborto espontáneo en el primer trimestre: la mujer puede iniciar **AMAPOLI** inmediatamente, sin necesidad de medidas anticonceptivas adicionales.

- Luego de un aborto espontáneo en el segundo trimestre o del parto: comenzar con **AMAPOLI** entre el día 21 y el 28 después de un aborto espontáneo en el

segundo trimestre o del parto. En el caso de comenzar posteriormente, deberá utilizar un método de barrera, hasta que haya cumplido la toma, durante siete días sin interrupciones, del comprimido ocre activo.

Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien esperar a tener su primera menstruación

Conducta ante el olvido de la toma de algún comprimido:

(Estas recomendaciones se refieren sólo a comprimidos ocre activos olvidados).

En caso de haber transcurrido **menos de 12 horas** desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, no se reduce la protección anticonceptiva. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y luego continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

En caso de haber transcurrido **más de 12 horas** desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, puede verse reducida la protección anticonceptiva. Las siguientes normas básicas pueden guiar la conducta a seguir con los comprimidos olvidados.

Es necesario la toma sin interrupciones del “comprimido ocre activo” durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico- hipofisario-ovárico.

Mayor es el riesgo de embarazo a medida que se olviden más “comprimidos ocre activos” y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos blancos de placebo.

Días 1 a 7: la mujer debe tomar el último comprimido olvidado apenas lo recuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. A partir de allí seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, los siete días siguientes, debe utilizar un método de barrera, por ejemplo, un preservativo.- Debe plantearse la posibilidad de embarazo, si las relaciones sexuales tuvieron lugar dentro de los siete días anteriores.

Día 8 a 17: la mujer debe tomar el último comprimido olvidado, ni bien lo recuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, deberá tomar los comprimidos a la hora habitual. En el caso que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los 7 días previos al comprimido olvidado, no será necesario establecer precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24: Ante la proximidad a la fase de comprimidos de placebo, el riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente, aunque es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva, al ajustar el calendario de toma de comprimidos. Al cumplir con cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesaria la implementación de medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos en los siete días previos al primer comprimido olvidado. De lo contrario, deberá seguir sólo la primera opción y tomar medidas adicionales en los siete días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. A partir de allí seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan finalizado.

Se debe desechar los cuatro comprimidos de placebo (blancos) y comenzar el siguiente envase blíster de inmediato. Es poco probable que la mujer tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos, del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia ínter - menstrual en los días que toma los comprimidos activos.

2- La mujer puede interrumpir la toma de comprimidos activos del envase blíster actual y a continuación deberá tomar comprimidos de placebo o inactivos durante un período de hasta cuatro días, incluyendo la cantidad de días en que se ha olvidado de tomar comprimidos. Seguidamente debe iniciar el siguiente blíster calendario.

Debe plantearse la posibilidad de un embarazo, si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo.

Ante el olvido de comprimidos blancos de placebo no se ve reducida la protección anticonceptiva, por lo que los comprimidos blancos de la última (4ª) fila del blíster pueden no tenerse en cuenta. No obstante, para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de comprimidos placebo, deberán desecharse los comprimidos olvidados.

Conducta en caso de trastornos digestivos:

Ante alteraciones digestivas agudas (por ejemplo, diarrea o vómitos), la absorción de los principios activos puede verse afectada, no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales. En el caso de producirse vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido ocre, se deberá tomar un comprimido nuevo, lo antes posible, preferentemente en las 12

horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos. Si la mujer desea mantener su calendario habitual de toma de comprimidos, deberá tomar el (los) comprimido(s) ocre adicionales de otro envase.

Como retrasar un período o cambiar los períodos:

Con el objetivo de retrasar un período, la mujer deberá seguir con otro blíster calendario de **AMAPOLI**, sin necesidad de tomar los comprimidos blancos de placebo del envase actual. La prolongación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos ocre activos del segundo blíster calendario, se terminen. La reanudación de la toma regular de **AMAPOLI**, se realizará después de haber tomado todos los comprimidos blancos de placebo del segundo blíster calendario. Durante la prolongación del período, la mujer puede tener metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para efectuar un cambio a un día de la semana diferente al que la mujer está acostumbrada, con su esquema actual, se aconseja que acorte la fase con comprimidos blancos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. A menor intervalo, mayor es la posibilidad de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente blíster calendario.

Contraindicaciones:

Los AHC no se deben utilizar en las afecciones siguientes. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de AMAPOLI, se debe interrumpir inmediatamente la toma del medicamento

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV).
 - o Tromboembolia venosa: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej. trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]).
 - o Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - o Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
 - o Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de

varios factores de riesgo .

- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA)
 - Tromboembolia arterial: TEA actual, antecedentes de TEA (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho). o
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio [AIT]). o
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus). o
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. o
 - Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
 - Hipertensión grave.
 - Dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemiagrave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Presencia o antecedentes de meningioma.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de AMAPOLI.

Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de AMAPOLI. Todos los datos que se presentan a continuación se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilestradiol y son aplicables a AMAPOLI.

Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se

asocian con el riesgo más bajo de TEV. AMAPOLI puede conllevar un riesgo de TEV semejante al observado con los AHC con levonorgestrel. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

- Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).
- Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan AHC a dosis bajas (< 50 microgramos de etinilestradiol) han encontrado que, de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.
- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán una TEV en un año.
- El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- En las usuarias de AHC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como, por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, es sumamente excepcional.

Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

AMAPOLI está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa,

no se debe prescribir un AHC.

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
<p>Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg /m²).</p>	<p>El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.</p> <p>Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales</p>
<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso de la píldora (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de AMAPOLI.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.</p>
<p>Aumento de edad</p>	<p>En especial por encima de los 35 años.</p>

- No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.
- Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el

embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”,

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. Infecciones de las vías respiratorias). Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad. Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA) Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio,

ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales

Factores de riesgo para TEA El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). AMAPOLI está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC

Tabla: Factores de riesgo para TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser precursor de un

	acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en uno ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.

- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares

Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de AMAPOLI.
- Con el uso de AOC a dosis más altas (50 microgramos de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β -estradiol.
- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR=1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.
- En casos raros, se ha notificado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento

del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

Meningioma

Se ha notificado la aparición de meningioma (único y múltiple) con el uso prolongado (varios años) de monoterapia con nomegestrol a dosis de 3,75 mg o 5 mg diarios y superiores. Si se diagnostica un meningioma en un paciente tratado con AMAPOLI, se debe suspender el tratamiento

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno, no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban estos estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir.

Otras patologías

- Mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.
- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han notificado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor.

- Se ha notificado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el empeoramiento de la depresión se han relacionado con el uso de AOC.
- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AMAPOLI se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un

posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver AMAPOLI 4.3) y por las advertencias (ver AMAPOLI 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de AMAPOLI en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (que puede causar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos, trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos activos o el uso de medicamentos concomitantes que reducen las concentraciones plasmáticas de acetato de nomegestrol y/o estradiol.

Control del ciclo

Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular solo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban AMAPOLI y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o un embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado.

La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan AMAPOLI es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de AMAPOLI también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estén embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, 12 durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2.º, 3.º y 4.º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%

Si no hay metrorragia de privación y AMAPOLI se ha tomado según las instrucciones que se dan en la AMAPOLI 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si AMAPOLI no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo se debe descartar antes de continuar el uso de AMAPOLI.

Población pediátrica

Se desconoce si la cantidad de estradiol en AMAPOLI es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea.

Análisis de laboratorio

El uso de anticonceptivos esteroídicos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a corticosteroides y fracciones lípido/lipoproteína, parámetros del metabolismo de glúcidos, y valores de coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio.

Excipientes Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia

total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones

Nota: se debe consultar la información sobre los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre AMAPOLI

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo.

Metabolismo hepático: se pueden producir interacciones con sustancias que inducen las enzimas de CYP450, que dan como resultado una reducción de las concentraciones de hormonas sexuales y una menor eficacia de los anticonceptivos orales combinados, incluido AMAPOLI. Estas sustancias están representadas sobre todo por anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato); antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, griseofulvina); hierba de San Juan; bosentán y los inhibidores de la proteasa del VIH o del virus de la hepatitis C (VHC9 (por ejemplo, ritonavir, boceprevir, telaprevir) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, efavirenz).

La inducción enzimática se puede producir después de unos días de tratamiento. En general, la inducción enzimática máxima se observa al cabo de unas pocas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática se puede prolongar durante unos 28 días.

Se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera durante el uso concomitante del inductor enzimático, y durante 28 días después de su interrupción. En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, se debe considerar el uso de otro método anticonceptivo.

Si la administración concomitante se prolonga hasta después de terminar los comprimidos activos del envase-blíster actual, el siguiente envase-blíster se debe iniciar, de forma inmediata, sin el intervalo habitual de comprimidos de placebo.

La administración concomitante de inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con AMAPOLI; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el AUC_{0-∞} del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el AUC_{0-túltimo} del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del AUC_{0-∞} (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil.

Efectos de AMAPOLI sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos que contienen etinilestradiol pueden reducir las concentraciones de lamotrigina en un 50%, de manera aproximada. Se debe prestar atención, en particular, cuando se introduce un anticonceptivo combinado, incluso con estradiol, en una mujer bien equilibrada que recibe lamotrigina.

Otras interacciones

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:

Algunos análisis de laboratorio como los valores Bioquímicos de las pruebas de función tiroidea, renal, suprarrenal y hepática, los niveles plasmáticos de las proteínas transportadoras, como la globulina que se fija a los corticoesteroides y las fracciones lípido/lipoproteína, los valores de coagulación y fibrinólisis y los parámetros del metabolismo de los glucósidos, pueden verse afectados en sus resultados por el uso de esteroides anticonceptivos.

Embarazo – Efectos teratogénicos:

AMAPOLI no está indicado durante el embarazo, se deberá interrumpir la toma de **AMAPOLI** si se produce un embarazo durante su administración.

En la mayoría de los estudios epidemiológicos, no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol, antes del embarazo, ni un efecto teratogénico, cuando éstos anticonceptivos se tomaran de forma inadvertida al principio del embarazo. Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo, no muestran reacciones adversas con la fórmula de éste anticonceptivo sobre el feto o el recién nacido. En los estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación de acetato de Nomegestrol y estradiol.

Lactancia: A través de la leche materna pueden excretarse pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos, no obstante, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante. Los AOC pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna, por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, por lo tanto que en estas situaciones se debe proponer un método anticonceptivo alternativo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:

No se han realizado estudios de los efectos de **AMAPOLI** sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, en las mujeres que utilizan AOC, no se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad**

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de AMAPOLI. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en estos ensayos clínicos fueron acné (15,4%) y metrorragia de privación irregular (9,8%). Se ha observado un aumento del riesgo de tromboembolia arterial y venosa, que provoca acontecimientos adversos graves, con el uso de AHC.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se han notificado posiblemente relacionadas con AMAPOLI en los ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA y se clasifican en grupos de frecuencia conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término de MedDRA ¹			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión/ estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto/ xeroftalmia
Trastornos vasculares			Sofocos	Tromboembolia venosa
Trastornos gastrointestinales		náuseas	Distensión abdominal	xerostomía
Trastornos hepatobiliares				Colelitiasis, colecistitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Cloasma, hipertrichosis
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia de privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	hambre
Exploraciones complementarias		Aumento del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	

¹ Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta

Además de las reacciones adversas antes citadas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad en usuarias de AMAPOLI (frecuencia no conocida).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC.

Sobredosificación:

No se han evidenciado problemas de seguridad con dosis múltiples de hasta 5 veces la dosis diaria de **AMAPOLI** y dosis única de hasta 40 veces la dosis diaria de sólo acetato de nomegestrol. Los síntomas que pueden producirse con anticonceptivos orales asociados, según la experiencia general son: náuseas,

vómitos y hemorragia vaginal ligera en chicas jóvenes.

No hay antídoto y el tratamiento posterior 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 - 2247 / 6666

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

“Mantener fuera del alcance de los niños”

Conservar entre 15 y 30 °C, protegido de la luz

Presentación:

AMAPOLI envases con 1, 2 y 3 blíster calendario con 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos recubiertos activos color ocre y 4 comprimidos recubiertos inactivo color blanco).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.463



LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Gastón Landsman, Farmacéutico

www.laboratoriosbernabo.com



www.cuidadofemenino.com.ar

Elaborador:

- Av. Juan B. Justo N° 7669, CABA y Calle Tres Arroyos N° 329, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Morón,
- Austria Norte 1277, Tigre, Provincia de Buenos Aires,
- Estados Unidos 5105, Área de promoción industrial El Triángulo,

Malvinas Argentina, Provincia de Buenos Aires,

- Terrada 2346, CABA.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-01774476 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 14:57:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.18 14:57:54 -03:00