



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5091

BUENOS AIRES, 20 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001506-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLIANE / ESTRADIOL HEMIHDRATO + ACETATO DE NORETISTERONA, forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos, ESTRADIOL HEMIHDRATO 2.0 mg - ACETATO DE NORETISTERONA 1.0 mg, aprobada por Certificado N° 46.615.

57
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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

MS 91



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

Que a fojas 168 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLIANE – ESTRADIOL HEMIHIDRATO + ACETATO DE NORETISTERONA, forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos, ESTRADIOL HEMIHIDRATO 2.0 mg - ACETATO DE NORETISTERONA 1.0 mg, aprobada por Certificado N° 46.615 y Disposición N° 6008/97, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 141 a 167.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6008/97 los prospectos autorizados por las fojas 141 a 149 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



DISPOSICIÓN N° **5091**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

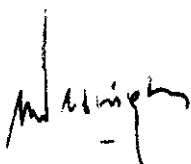
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.615 los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

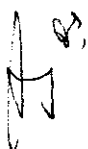
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001506-11-1

DISPOSICION N° **5091**

m.b.


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





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5.0.9.1**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.615 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A. del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLIANE - ESTRADIOL HEMIHDRATO + ACETATO DE NORETISTERONA.

Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos, ESTRADIOL HEMIHDRATO 2.0 mg - ACETATO DE NORETISTERONA 1.0 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6008/97, Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005621-97-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6008/97.	Prospectos de fojas 141 a 167, corresponde desglosar de fojas 141 a 149.-

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

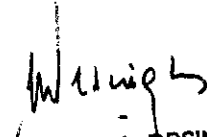
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

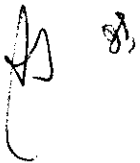
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.615 la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{20 JUL 2011}....., del mes de.....

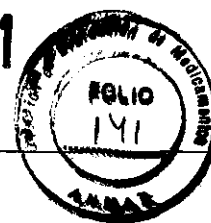
Expediente Nº 1-0047-0000-001506-11-1

DISPOSICIÓN Nº **5091**

m.b.


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





PROYECTO DE PROSPECTO

CLIANE®

ESTRADIOL – ACETATO DE NORETISTERONA

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: estradiol 2,0 mg (como hemihidrato de estradiol), acetato de noretisterona 1,0 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón modificado, polivinilpirrolidona 25000, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, pigmento de óxido férrico c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Asociación hormonal para el tratamiento oral de las molestias climatéricas.

INDICACIONES

- Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas con más de un año de menopausia.
- Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de futuras fracturas, las cuales son intolerantes o tienen contraindicado otros productos medicinales aprobados para la prevención de dicha patología.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Cliane contiene estradiol, un estrógeno natural y acetato de noretisterona, un progestágeno sintético. El estradiol provee reemplazo hormonal durante y después del climaterio y la adición de acetato de noretisterona se opone al desarrollo de la hiperplasia del endometrio.

La mayoría de los estudios muestran que la administración oral de 17 β -estradiol en combinación con el acetato de noretisterona, a la dosis de este producto, provocan la disminución del colesterol total y de los triglicéridos, así como disminución de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).

El uso a largo plazo de 17 β -estradiol en combinación con el acetato de noretisterona, a la dosis de este producto, ha mostrado una caída significativa de los parámetros bioquímicos de recambio óseo.

El efecto preventivo de esta combinación en la pérdida ósea postmenopáusica ha sido comprobado en varios estudios clínicos. Las observaciones de seguimiento durante más de 10 años han demostrado un aumento en la densidad ósea de la columna lumbar durante los tres primeros años y la preservación de la masa ósea a partir de entonces. El tratamiento a largo plazo con la TRH también ha demostrado reducir el riesgo de fracturas periféricas en mujeres posmenopáusicas.

Estudios de observación y el estudio "Iniciativa de Salud para la Mujer" (Women's Health Initiative-

tratamiento. El tratamiento es continuo, sin interrupción, es decir que se pasa al envase siguiente de inmediato.

Los comprimidos deben ser tomados enteros con algo de líquido. Los comprimidos deben ser tomados todos los días preferentemente a la misma hora.

En caso de olvidar una toma, se debe ingerir el comprimido cuanto antes. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si el olvido ha sido de varios comprimidos, puede producirse sangrado.

Patrón de sangrado

Cliane está indicado solamente para mujeres que han superado por lo menos un año su menopausia, es decir, al menos un año desde su última menstruación natural. Si se administra durante el período de la perimenopausia, el riesgo de sangrado irregular es muy alto debido a una posible actividad hormonal cíclica de los ovarios. El tratamiento está diseñado para proporcionar terapia de reemplazo hormonal (TRH) sin sangrado cíclico, pero el sangrado puede ocurrir en los primeros ciclos de uso. Éste puede ser impredecible, pero es poco probable que sea excesivo. Las pacientes deben ser advertidas de esto, pero se les debe asegurar que lo más probable es que el sangrado disminuya significativamente y por lo general cese completamente.

CONTRAINDICACIONES

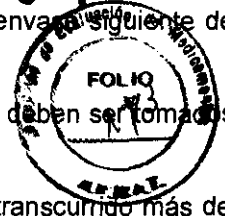
La TRH no debe ser iniciada en presencia de alguna de las condiciones que se enumeran a continuación. De presentarse alguna de ellas se presenta durante la TRH, el producto debe ser suspendido de inmediato:

- embarazo y lactancia (véase "Embarazo y lactancia"),
- sangrado vaginal no diagnosticado,
- sospecha o certeza de cáncer de mama,
- sospecha o certeza de condiciones premalignas o tumores malignos hormono-dependientes,
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos),
- enfermedad hepática severa,
- tromboembolismo arterial agudo (p. ej, infarto del miocardio, accidente cerebro-vascular),
- trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales alteraciones,
- riesgo alto de trombosis venosa o arterial,
- hipertrigliceridemia severa,
- hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los componentes,
- hiperplasia endometrial no tratada,
- porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU EMPLEO

Cliane no puede usarse como anticonceptivo.

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio / riesgo para la paciente.



Handwritten signature and scribbles on the left side of the page.

Handwritten signature and stamp of 'BAYER S.A.' with the name 'JOSE LUIS REYES' and other illegible text.



Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se haya presentado por primera vez durante un embarazo o durante el uso de esteroides sexuales en una ocasión anterior.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio / riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

Se debe considerar un mayor riesgo sinérgico de trombosis en mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o presenten un factor de riesgo aislado de mayor severidad. Este aumento del riesgo puede ser mayor que una simple sumatoria de factores de riesgo.

- Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los estudios epidemiológicos han sugerido un incremento en el riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente junto con la paciente el beneficio/riesgo cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe una opinión unánime sobre el posible papel de las varices en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

- Tromboembolismo Arterial (TEA)/Enfermedad arterial coronaria

Dos grandes estudios clínicos que emplearon EEC y AMP en forma combinada continua evidenciaron un posible incremento en el riesgo de enfermedad coronaria (EAC) durante el primer año de utilización así como ausencia de beneficios luego de ese tiempo. Otro gran estudio clínico empleando estrógenos equinos conjugados solos mostró una potencial reducción del índice de enfermedad coronaria en las mujeres con edades entre 50 y 59 años pero no mostró beneficios globales en la población total estudiada. Adicionalmente, en 2 grandes estudios clínicos empleando EEC solos o asociados a AMP, se verificó un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de un 30 a 40% (resultado secundario). Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal o con otras vías de administración de esta terapia.

- Enfermedades de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- Demencia

Existe limitada evidencia de estudios clínicos que sugieran que la administración de una terapia hormonal conteniendo estrógenos equinos conjugados puedan incrementar el riesgo de demencia



cuando es iniciada en mujeres de 65 años o mayores. Este riesgo puede disminuirse si el tratamiento es iniciado durante las fases tempranas de la menopausia, como ha sido observado en otros estudios. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de TRH.

Tumores:

- Cáncer de mama

Estudios observacionales y clínicos han informado de un incremento en el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama (CM) en mujeres que realizan terapia hormonal de reemplazo (TRH) durante varios años. Este hecho puede ser debido a un diagnóstico más temprano, al efecto promotor de crecimiento de tumores preexistentes o a la combinación de ambos factores.

La estimación del riesgo global de que se diagnostique CM sobre la base de más de 50 estudios epidemiológicos es entre 1 y 2, en la mayoría de los estudios.

El riesgo relativo se incrementa con la duración del tratamiento y podría ser inferior o posiblemente neutral con el empleo de estrógenos solos.

Dos grandes estudios clínicos, que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) solos o asociados en forma combinada continua con acetato de medroxiprogesterona (AMP), evidenciaron un riesgo de 0,77 (IC 95%: 0,59-1,01) o 1,24 (IC 95%: 1,01-1,54) luego de 6 años de TRH.

Incrementos similares del riesgo se presenta, por ejemplo, con el retraso natural de la menopausia, con la ingesta alcohólica o con la obesidad.

El exceso de riesgo desaparece luego de algunos años de suspendida la TRH.

La mayoría de los estudios han reportado que los tumores diagnosticados en usuarias actuales o recientes de TRH son en general más diferenciados que los hallados en mujeres no usuarias. Los datos referidos a la diseminación fuera de la mama no son concluyentes.

La TRH aumenta la densidad mamográfica, hecho que puede afectar adversamente la detección de un cáncer de mama en algunos casos.

- Cáncer de endometrio

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Los estudios sugieren que la adición adecuada de progestágenos al régimen elimina este aumento del riesgo.

- Tumores hepáticos

Durante el tratamiento con sustancias hormonales, tales como las que contienen los productos empleados en la TRH, se han observado raramente tumores hepáticos benignos y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la paciente. Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, se debe considerar en el diagnóstico diferencial la posibilidad de un tumor hepático.

Otras condiciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de la hipertensión clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres tratadas con TRH, pero es raro que alcancen relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se detecta una hipertensión clínicamente significativa que se mantiene durante la TRH, deberá considerarse la posibilidad de suspender la TRH.



Los trastornos hepáticos leves, incluyendo hiperbilirrubinemias tales como el síndrome de Dubin Johnson o el síndrome de Rotor deben ser estrechamente vigilados con control periódico de la función hepática. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática, deberá suspenderse la TRH. Las mujeres con hipertrigliceridemia moderada deben ser controladas estrictamente durante la TRH, ya que se han reportado casos aislados de un aumento significativo de los triglicéridos plasmáticos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe generalmente la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticas sometidas a TRH. No obstante, las mujeres diabéticas sometidas a TRH deben ser controladas cuidadosamente.

Algunas pacientes pueden desarrollar manifestaciones de hiperestimulación estrogénica durante la TRH, tal como hemorragia uterina anormal. Sangrados uterinos anormales frecuentes, persistente o recurrentes durante la terapia es indicación de evaluación del estado endometrial.

Los miomas uterinos pueden incrementar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto sucediera, es aconsejable suspender la terapia.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Deberá ser necesario controlar muy estrechamente (incluyendo la realización de controles periódicos de los niveles de prolactina) a la paciente que sufra de un prolactinoma.

Ocasionalmente puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedente de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante la toma de TRH.

Aunque no se ha demostrado en forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Las mujeres que las padezcan y reciban tratamiento con TRH deben ser estrechamente vigiladas:

Epilepsia, Enfermedad benigna de las mamas, Asma, Migraña, Porfiria, Otoesclerosis, Lupus eritematoso sistémico, Corea menor.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

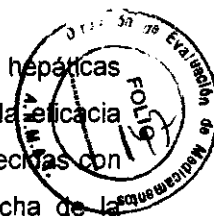
Examen y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con TRH, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, teniendo en cuenta las "Contraindicaciones" y las "Advertencias" señaladas aquí y éstos deben repetirse periódicamente. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las normas prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical de rutina.

INTERACCIONES

Cuando se inicia un TRH deberá suspenderse la toma de contraceptivos hormonales por lo cuál debería informarse en caso necesario dicha situación al paciente.

Efectos de otros medicamentos



Un aumento de la depuración de las hormonas sexuales debido a inducción de las enzimas hepáticas por algunos medicamentos (algunos anticonvulsivantes y antimicrobianos) puede reducir la eficacia clínica del fármaco. Tales propiedades inductoras de las enzimas hepáticas han sido establecidas con las hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina; también se sospecha de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. La inducción enzimática máxima no suele observarse antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

En casos aislados se ha observado con el uso simultáneo de determinados antibióticos (p. ej., penicilinas y tetraciclina) una reducción de los niveles de estradiol. Sustancias sometidas a una conjugación importante (por ejemplo, el paracetamol) pueden aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción. En casos particulares, el requerimiento de antidiabéticos orales o de insulina puede cambiar como resultado del efecto sobre la tolerancia a la glucosa.

Interacción con el alcohol: la ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de estradiol circulantes.

Interacción con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ej. la globulina fijadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Empleo en pediatría: Cliane no está indicado para su uso en niñas ni en adolescentes.

Empleo en geriatría: no hay datos que sugieren la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes ancianas. En las mujeres de 65 años años o más ver sección de "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU EMPLEO".

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática: Cliane no ha sido específicamente estudiado en pacientes con trastornos hepáticos. Cliane está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave (ver "Contraindicaciones").

Empleo en pacientes con insuficiencia renal: Cliane no ha sido específicamente estudiado en pacientes con trastornos renales. Datos existentes no sugieren un ajuste de dosis en dicha población de pacientes.

Empleo en el embarazo o lactancia: TRH no debe ser indicado durante el embarazo ni durante la lactancia (ver: "Contraindicaciones"). Si el embarazo se produce durante el tratamiento con Cliane, la terapia deberá ser discontinuada de inmediato.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo con hormonas esteroideas usadas en la anticoncepción, así como en las TRH, no han revelado defectos de nacimiento en niños de madres expuestas a dichas hormonas previo al embarazo ni a efectos teratogénicos en el caso de exposición inadvertida durante el embarazo.

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales son excretadas a través de la leche humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas: no se han observado efectos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

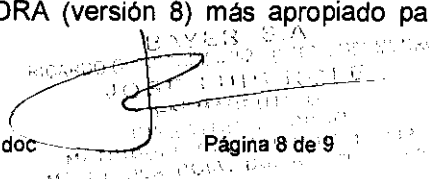
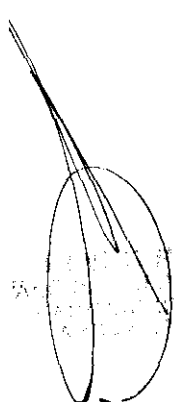
Los efectos secundarios graves que se asocian al uso de la terapia de reemplazo hormonal también se mencionan en "Advertencias y Precauciones especiales de empleo".

Otras reacciones adversas que se han comunicado en usuarias de TRH (datos post-comercialización) pero cuya asociación con Cliane no ha sido confirmada ni refutada son:

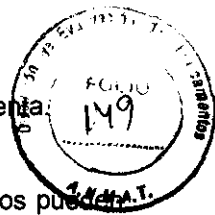


Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA v. 8.0	Frecuente (≥ 1/100 y < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1000 y <1/100)	Raro (≥ 1/10000 <1/1000)
Trastornos del sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento o disminución de peso		
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ansiedad Disminución de la libido Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Migraña
Trastornos oculares		Trastorno visual	Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas	Dispepsia	Aumento del abdomen Vómito
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea Prurito	Eritema nodoso Urticaria	Hirsutismo Acné
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo			Calambres musculares
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Sangrado útero/vaginal incluso manchado (irregularidades en el sangrado por lo general desaparecen durante la continuación del tratamiento)	Dolor mamario Tensión mamaria	Dismenorrea Flujo vaginal Síndrome simil-premenstrual Crecimiento mamario
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Edema	Fatiga

Se anota el término MedDRA (versión 8) más apropiado para describir determinada reacción. Sus



sinónimos o condiciones relacionadas no se encuentran listadas pero deberán tenerse en cuenta:



En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema (véase "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

SOBREDOSIFICACIÓN

Los estudios sobre toxicidad aguda indican que no cabe esperar riesgo de toxicidad aguda ni siquiera en caso de ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica. No existen antidotos específicos y por lo tanto el tratamiento debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30°C.

Elaborado en Schering GmbH, Alemania y acondicionado por Bayer S.A. Brasil .

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr.

Versión:

Fecha de la última revisión: