



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1774

BUENOS AIRES, 11 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021638-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

5. Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos y la nueva presentación de venta para la Especialidad Medicinal denominada KALA / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Drospirenona 3mgr - Etinilestradiol 30µgr y KALA MD / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Drospirenona 3mgr - Etinilestradiol 20µgr; aprobada por Certificado N° 52.722.

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.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1774

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N°: 855/89, de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para la nueva presentación de venta.

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.

Que a fojas 91, 92, 181 y 182 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KALA / DROSPIRENONA – ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

5
/



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1774

RECUBIERTOS, Drospirenona 3mgr – Etinilestradiol 30µgr y KALA MD /
DROSPIRENONA – ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración:
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Drospirenona 3mgr – Etinilestradiol 20µgr,
aprobada por Certificado N° 52.722 y Disposición N° 0079/06, propiedad de
la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., cuyos textos constan de fojas 107 a
119, 120 a 132 y 133 a 145, para los prospectos y de fojas 173 a 175, para
los rótulos (del producto KALA), y de fojas 94 a 106, 146 a 158 y 159 a 171,
para los prospectos y de fojas 177 a 179, para los rótulos (del producto KALA
MD).

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 0079/06 los prospectos autorizados por las fojas 107 a 119
(KALA) y 94 a 106 (KALA MD) y los rótulos autorizados por las fojas 173
(KALA) y 177 (KALA MD), de las aprobadas en el artículo 1°, los que
integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A.,
propietaria de la Especialidad Medicinal ya mencionada, la nueva
presentación de envases, según consta en el Anexo de Autorización de
Modificaciones.

51
M 01



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1774

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.722 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - 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° 1-0047-0000-021638-10-8

DISPOSICION N° 1774

js

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la 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°.....**1774**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.722 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KALA / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Drospirenona 3mgr - Etinilestradiol 30µgr y KALA MD / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Drospirenona 3mgr - Etinilestradiol 20µgr.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0079/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017470-05-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0079/06.-	<u>KALA</u> : rótulos de fs. 173 a 175 y prospectos de fs. 107 a 119, 120 a 132 y 133 a 145, corresponde desglosar fs. 173 y de fs. 107 a 119.----- <u>KALA MD</u> : rótulos de fs. 177 a 179 y prospectos de fs. 94 a 106, 146 a 158 y

5



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

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

		159 a 171, corresponde desglosar fs. 177 y de fs. 94 a 106.-----
Nueva presentación de venta	Envases conteniendo: 1 y 3 blisters con 21 comprimidos recubiertos activos y 7 comprimidos recubiertos inactivos y 50 (UHE), 100 (UHE), 500 (UHE) y 1000 (UHE) de igual contenido.-----	Envases conteniendo: 1, 2 y 3 blisters con 21 comprimidos recubiertos activos y 7 comprimidos recubiertos inactivos y 50 (UHE), 100 (UHE), 500 (UHE) y 1000 (UHE) de igual contenido.-----

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.722 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
11 MAR 2011
.....de 2011

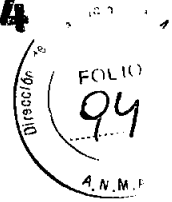
Expediente Nº 1-0047-0000-021638-10-8

DISPOSICIÓN Nº **1774**

js

Dr. Otto A. Orsingher
DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1774



Proyecto de prospecto interno



KALA MD
DROSPIRENONA 3 mg
ETINILESTRADIOL 20 mcg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Composición:

Cada comprimido recubierto rojo (activo) contiene:

Drospirenona	3 mg
Etinilestradiol	20 mcg
Celulosa microcristalina	10 mg
Almidón pregelatinizado	9,7 mg
Almidón de maíz	4,4 mg
Povidona	3 mg
Croscarmelosa sódica	800 mcg
Laurilsulfato de sodio	800 mcg
Estearato de magnesio	700 mcg
Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol	1,70 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/dióxido de titanio/triacetina/lactosa	726 mcg
Simeticona emulsionada	48 mcg
Oxido hierro rojo	40 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82,5 mg

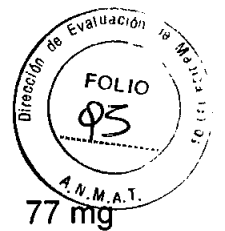
[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

Laboratorios Bernabo S.A.
 Dr. Luis Matías Carpani
 Acordado

[Handwritten signature]

DR. ROGELIO J. CALLEJA
 M.F. 6756
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.



Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

Celactosa	77 mg
Croscarmelosa sódica	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol	1,70 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/dióxido de titanio/triacetina/lactosa	726 mcg
Simeticona emulsionada	48 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg

Acción terapéutica: Anticonceptivo oral de dosis baja.

Código ATC: G 03 AA

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal.

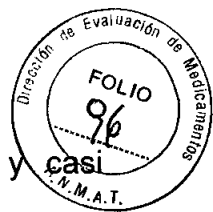
Acción farmacológica:

KALA MD es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene Etinilestradiol y Drospirenona. Los AOC inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias: FSH y LH, y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además los AOC actúan espesando el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc.) como extra ginecológicos (sistema nervioso central, hueso, riñón, hígado, piel, etc.)

Etinilestradiol es un estrógeno y drospirenona es un progestágeno, químicamente un análogo de espironolactona con actividad antimineralocorticoide. No posee acción androgénica, estrogénica, glucocorticoidea ni antiglucocorticoidea. Presenta acción antiandrogénica. Drospirenona tiene un perfil farmacodinámico cercano a la hormona natural progesterona.

DR. ABELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BELLAIDO S.A.



Farmacocinética:

Drospirenona: luego de la administración se absorbe rápidamente y totalmente. La biodisponibilidad es aproximadamente del 76%.

La concentración plasmática máxima se obtiene entre 1 y 3 horas. La concentración estable se alcanza a los 10 días. Circula unida a proteínas plasmáticas en un 95-97%. No presenta unión a globulinas fijadoras de hormonas (SHBG) ni tampoco a globulinas fijadoras de corticoides (CBG).

La vida media terminal es de 30 horas. Drospirenona se metaboliza completamente a metabolitos inactivos. Utiliza en escasa proporción el citocromo P450 isoenzima 3A4. Se elimina por heces y orina.

Los alimentos retrasan la absorción pero no alteran la cantidad absorbida de Drospirenona.

Etinilestradiol: luego de la administración oral Etinilestradiol se absorbe rápida y completamente. El pico de concentración plasmática se alcanza en 1-2 horas (aproximadamente 670 pg/ml). La biodisponibilidad absoluta depende de cada individuo pero generalmente se encuentra entre el 40% y 60% de la dosis.

Etinilestradiol se une a la albúmina plasmática en un 98%. Se metaboliza con un primer paso hepático. El volumen de distribución es de 5 l/kg,

Etinilestradiol utiliza para su metabolismo la bioenzima CYP 3A4.

Su vida media de eliminación es bifásica de 1 a 2 horas y de 20 horas. Se elimina en forma de metabolitos por orina (40%) y por heces (60%). Se elimina por leche materna en un 0,02%. Etinilestradiol induce la síntesis de globulina fijadora de corticoides (CBG) y de SHBG.

Insuficiencia hepática: KALA MD está contraindicado en mujeres con función hepática alterada.

Insuficiencia renal: KALA MD está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda. En casos de insuficiencia renal moderada se produce un aumento de la concentración plasmática de Drospirenona de alrededor del 37%.

Posología y Modo de administración:

KALA MD está compuesta por 21 comprimidos **rojos** (activos) y por 7 comprimidos **blancos** (inactivos).

ASB

Laboratorios Bernabe S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Anderadg

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.N. 6758
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÉ S.A.



Se deben tomar los 28 comprimidos en forma continuada a partir del primer día del ciclo menstrual, comenzando por los comprimidos rojos. Los intervalos entre comprimidos no deben superar las 24 horas por lo cual se recomienda tomarlos siempre a la misma hora, preferentemente con la cena o antes de dormir.

Es conveniente comenzar un día determinado de la semana. El primer comprimido rojo se debe tomar luego del último comprimido blanco del ciclo anterior aún cuando el período menstrual no haya ocurrido o esté ocurriendo. Cuando se complete el envase comenzar con otro sin dejar ningún intervalo entre ambos.

En general a los 2-3 días de comenzar la toma de los comprimidos blancos (inactivos) se produce la hemorragia por deprivación hormonal. La duración varía entre las pacientes.

Inicio de KALA MD: si no ha recibido otro anticonceptivo hormonal previo, se debe iniciar la toma el 1er día del ciclo menstrual femenino (primer día de la menstruación). Si se empieza a tomar luego del primer día (del 2° al 5° día) se debe utilizar un método anticonceptivo mecánico (condón, diafragma) durante los primeros 7 días.

Si previamente hubiera estado recibiendo otros anticonceptivos hormonales se debe iniciar KALA MD el mismo día que le correspondía continuar con el otro anticonceptivo.

Ocasionalmente puede presentarse un goteo o sangrado intermenstrual que generalmente es transitorio. En caso de que el sangrado sea prolongado o abundante se debe consultar al médico.

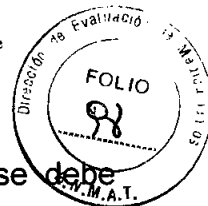
Olvido de la toma de un comprimido:

Si se olvida tomar 1 comprimido rojo (activo) puede presentarse sangrado vaginal y también aumentan las posibilidades de un embarazo. La protección anticonceptiva no disminuye si la toma se retrasa en menos de 12 horas. En tal caso se debe tomar el comprimido olvidado tan pronto lo recuerde y seguir tomando los próximos comprimidos en el horario habitual. Si transcurrieron más de 12 horas, debe tomar el comprimido rojo olvidado en cuanto lo recuerde, aún cuando ello signifique tomar dos comprimidos juntos. En este caso se deben agregar medidas anticonceptivas adicionales tales como métodos de barrera (preservativos, diafragma, espermicidas). En caso de no presentarse la

A 02

[Signature]
Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

[Signature]
Dr. ROSELIN J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



menstruación, se debe descartar el embarazo. Si éste se confirma, se debe interrumpir la toma del anticonceptivo.

Si se olvida la toma de un comprimido blanco (inactivo), comenzar la próxima serie en el día que corresponde por el calendario.

En el postparto, las mujeres que no amamantan pueden comenzar a tomar KALA MD la quinta semana después del parto (la toma antes de este intervalo favorece la aparición de tromboembolismo).

Ausencia de menstruación:

Si no se produce la hemorragia menstrual dentro de los 7 días de finalización del ciclo de tratamiento se debe descartar la posibilidad de un embarazo antes de continuar usando KALA MD.

Conducta en el caso de hemorragias intermenstruales:

Se pueden presentar pequeñas hemorragias durante los tres primeros meses del uso del medicamento. Si estos sangrados se repiten o persisten, se debe realizar un examen ginecológico para descartar alguna afección orgánica (puede incluir legrado uterino con biopsia). En caso de aparición de sangrado por primera vez luego de un tratamiento prolongado, se debe proceder de igual modo.

Conducta en presencia de vómitos, afecciones intestinales o factores similares que disminuyan la efectividad anticonceptiva:

Vómitos y diarrea pueden disminuir la eficacia anticonceptiva. En estos casos se debe adicionar otro método anticonceptivo no hormonal (excepto los métodos de ritmo o de temperatura). En estos casos se debe continuar con el tratamiento para evitar una hemorragia prematura.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes.

Embarazo sospechado o confirmado.

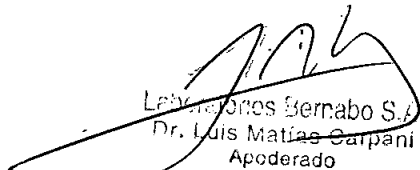
Insuficiencia renal.

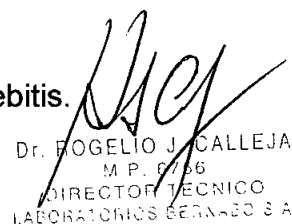
Alteración de la función hepática.

Insuficiencia suprarrenal.

Antecedentes de trastornos tromboembólicos o de tromboflebitis.

9)


Laboratorios Bernabeo S.A.
Dr. Luis Matías Garpani
Apoderado


Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 8796
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABEO S.A.



Cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular.

Enfermedad cardíaca valvular con complicaciones trombotógicas.

Hipertensión severa.

Diabetes mellitus con compromiso vascular.

Cáncer de mama diagnosticado o sospechado.

Cáncer de endometrio u otros tumores dependientes de los estrógenos, diagnosticados o sospechados.

Sangrado genital anormal de causa desconocida.

Antecedentes de ictericia colestática del embarazo o con la toma de otros anticonceptivos. Tumor hepático (benigno o maligno) o enfermedad hepática activa.

Tabaquismo severo (15 o más cigarrillos por día) y edad mayor de 35 años.

Antecedentes de pancreatitis con hipertrigliceridemia.

Advertencias:

El hábito de fumar tabaco aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias con el uso de anticonceptivos orales. Este riesgo aumenta con la edad y con el tabaquismo severo (15 o más cigarrillos por día) y es muy marcado en mujeres mayores de 35 años. Se debe recomendar no fumar a las mujeres que toman anticonceptivos orales.

En presencia de insuficiencia renal, hepática o suprarrenal se puede producir hipercalcemia por la actividad antiminerlocorticoide de la Drospirenona. En estos casos no debe utilizarse KALA MD.

Además se debe controlar la calcemia en mujeres que reciben medicamentos que aumentan el potasio sérico: inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antagonistas de aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio, heparina y antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Se ha asociado el uso de anticonceptivos hormonales orales con aumento del riesgo de padecer enfermedades serias. Los médicos deben considerar los síntomas que alerten sobre las siguientes situaciones:

Trastornos tromboembólicos y otras enfermedades vasculares:

1. Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolismo:

- Se ha informado un aumento del riesgo de infarto de miocardio con el uso de anticonceptivos orales. Presentan este riesgo principalmente las

Laboratorios Bernabe S.A.
Dr. Luis Matías Garpani
Arequiva

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABE S.A.

mujeres fumadoras o que presentan otros factores de riesgo subyacentes de enfermedad coronaria como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad y diabetes y las mujeres de 35 años o mayores. Los anticonceptivos orales deben ser empleados con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

- Se ha informado un aumento del riesgo de enfermedad trombótica o tromboembólica asociado con el uso de anticonceptivos orales que no está relacionado con la duración del tratamiento. También se ha informado acerca del aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas, que puede ser aún mayor cuando existen otros factores predisponentes. Si es posible, los anticonceptivos orales deben ser interrumpidos por los menos desde 4 semanas antes y hasta por lo menos 2 semanas después de la cirugía asociada con riesgo de tromboembolismo y durante toda inmovilización prolongada. Como existe un riesgo similar en el postparto inmediato, los anticonceptivos orales no deben iniciarse antes de las 4 a 6 semanas después del parto.
- Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular trombótico y hemorrágico, siendo este riesgo mayor en mujeres mayores de 35 años, hipertensas y que fuman. La hipertensión arterial es un factor de riesgo adicional para ambos tipos de accidente cerebrovascular, mientras que el hábito de fumar lo es sólo para los accidentes hemorrágicos.

Relación con la dosis: se ha demostrado una asociación positiva entre la cantidad de estrógenos y progestágenos en los anticonceptivos orales y el riesgo de enfermedad vascular. Según los buenos principios de la terapéutica debe minimizarse la exposición a los estrógenos y los progestágenos debiéndose emplear la menor cantidad compatible con una baja frecuencia de fracasos y las necesidades de cada paciente en particular.

2. **Mortalidad:** la mortalidad relacionada con todos los métodos anticonceptivos, incluyendo los hormonales orales, es menor que la mortalidad relacionada con el parto, con excepción de los anticonceptivos orales en mujeres fumadoras de 35 años o más o en mujeres no fumadoras de 40 años o más.

3. **Cáncer de mama y de los órganos reproductores:**

As

Leopoldo Bernabó S.A.
 Dr. Luis Matías Carpani
 Apoderado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
 M.P. 9756
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

Se ha informado que el riesgo de cáncer de mama puede estar levemente incrementado en mujeres que usan o que han usado recientemente anticonceptivos orales. El riesgo disminuye en el tiempo después de la interrupción del uso y desaparece completamente a los 10 años de haberlo interrumpido. El aumento del riesgo puede fundamentarse en una detección temprana (las mujeres que toman anticonceptivos están sometidas a un control clínico regular), a los efectos biológicos de las hormonas o a ambas causas. El cáncer diagnosticado en mujeres que usan o que han usado anticonceptivos orales tiende a ser menos avanzado que en las mujeres que nunca los han usado.

Las mujeres que tienen o han tenido cáncer de mama no deben usar anticonceptivos orales porque estos tumores son sensibles a las hormonas.

Algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales presentan relación con un aumento de riesgo de neoplasia cervical intraepitelial en algunas poblaciones de mujeres.

4. Trastornos hepáticos y biliares:

Deben evitarse los anticonceptivos orales en las mujeres con antecedentes de colestasis durante el embarazo o con el uso de otros anticonceptivos hormonales.

Se ha observado un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos benignos con el uso de anticonceptivos orales.

Este riesgo aumenta con el uso prolongado (mayor de 4 años).

5. **Alteraciones oculares:** pueden producirse trombosis de la retina que se manifiesta por pérdida parcial o total de la visión, diplopía, papiledema o hemorragias retinianas. Se debe interrumpir el anticonceptivo y realizar el tratamiento adecuado.

6. **Presión arterial:** se ha descrito aumento de la presión arterial en mujeres que tomaron anticonceptivos orales que fue más frecuente con el uso prolongado y con dosis altas de progestágenos. La presión se normaliza al interrumpir el anticonceptivo. En mujeres con hipertensión arterial o nefropatía por hipertensión es aconsejable utilizar otro método de anticoncepción.

7. **Cefaleas:** se describe un incremento de la crisis de migraña y/o de su duración. Si este síntoma es muy intenso o recurrente se deben suspender

Laboratorios Jernabo S.A.
Dr. Luis Mallas Garpani
Anderado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS JERNABO S.A.

los anticonceptivos orales por la posibilidad de ser el prodromo de un accidente cerebrovascular.

8. **Alteraciones metabólicas:** se han descrito cambios en los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que pueden descender y un aumento de las proteínas de baja densidad (LDL). También puede presentarse hipertrigliceridemia.

Alteraciones de la glucemia deben ser cuidadosamente controladas en mujeres diabéticas o prediabéticas.

Precauciones:

Antes de iniciar o reanudar el uso de anticonceptivos hormonales orales se debe realizar una historia clínica con examen físico y exámenes de laboratorio completos para un mejor control posterior de la paciente y para descartar factores de riesgo preexistentes (antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa, hipercolesterolemia, antecedentes de nódulos mamarios, de cáncer de mama, etc).

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales orales no protegen del virus VIH (SIDA) ni de otra enfermedad de transmisión sexual.

En caso de presentarse sangrado vaginal persistente o recurrente fuera del período esperado se debe descartar otra patología.

Los anticonceptivos orales deben suspenderse en caso de aparición de ictericia.

Pueden recrudecer en cuadros de depresión con el uso de anticonceptivos hormonales.

Basado en la presencia de lactosa se contraindica su uso en galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa y de galactosa o deficiencia de lactasa.

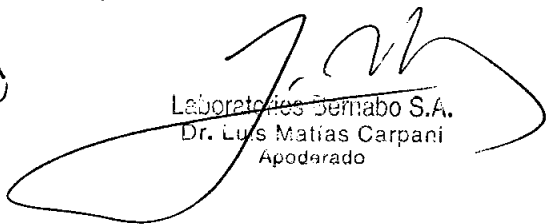
Embarazo:

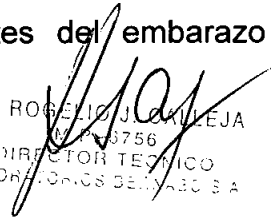
No deben utilizarse anticonceptivos hormonales durante el embarazo.

Si no se cumple adecuadamente el régimen de KALA MD puede existir el riesgo de embarazo. Si se confirma el embarazo se debe suspender el anticonceptivo.

No obstante existen estudios que no revelaron daño a la madre ni al niño en madres que recibieron anticonceptivos hormonales antes del embarazo ni

AS


 Laboratorios Bernabo S.A.
 Dr. Luis Matias Carpani
 Apoderado


 Dr. ROGELIO J. CALVEJA
 N° 3756
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

efectos teratogénicos en hijos de madres que los recibieron inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

Lactancia:

Pequeñas cantidades pueden eliminarse por leche materna y afectar al lactante. Además la ingesta de anticonceptivos orales puede reducir la cantidad de leche y alterar su composición.

Por lo tanto se recomienda no utilizarlos durante la lactancia.

Pediatría:

Su uso antes de la menarca no está indicado.

Carcinogénesis - Mutagénesis – Alteraciones de la fertilidad:

En estudios en animales a dosis 10 veces superiores a las utilizadas por las mujeres se observó un aumento de la incidencia de tumores suprarrenales (feocromocitomas) benignos y malignos.

No se observó mutagénesis ni daños en la fertilidad.

Interacciones medicamentosas:

Drospirenona al ser un antiminerocorticoide puede aumentar los niveles de potasio al ser administrada con diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antagonistas de aldosterona, heparina y antiinflamatorios no esteroides.

Rifampicina: la rifampicina aumenta el metabolismo del Etinilestradiol y algunos progestágenos. Se ha informado disminución de la eficacia anticonceptiva y aumento de las irregularidades menstruales con el uso concomitante de anticonceptivos orales y rifampicina.

Anticonvulsivantes: se ha demostrado aumento del metabolismo del etinilestradiol y/o algunos progestágenos en el uso simultáneo con fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, que puede resultar en una disminución de la eficacia anticonceptiva.

Antibióticos: se han informado casos de embarazo durante el uso de anticonceptivos orales con la administración de antimicrobianos tales como ampicilina, tetraciclina y griseofulvina. Sin embargo no se han observado efectos de los antibióticos (excepto rifampicina) sobre la concentración plasmática de los esteroides sintéticos.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. RUGALIO J. CALLEJA
C.M.P. 6751
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Atorvastatina: la administración concomitante con un anticonceptivo oral produjo un aumento de la concentración de noretindrona y de etinilestradiol.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum o hipérico): puede inducir las enzimas hepáticas (citocromo P450) y el transportador p-glicoproteína, reducir la eficacia anticonceptiva y resultar en sangrado intermenstrual.

Otros: el ácido ascórbico y el paracetamol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente por inhibición de la conjugación. Se ha sugerido una reducción de la eficacia anticonceptiva y un aumento de las irregularidades menstruales con la fenibutazona.

Los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de la ciclosporina, la prednisolona y la teofilina, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Los anticonceptivos orales pueden inhibir la conjugación de otras drogas. Se ha informado disminución de la concentración plasmática de paracetamol y aumento del clearance de temazepam, ácido salicílico, morfina y ácido clofibrico cuando se los administra con anticonceptivos orales.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Los anticonceptivos orales pueden afectar ciertas pruebas de función hepática o endócrina o la determinación de ciertos componentes de la sangre. Se han informado los siguientes cambios: Aumento de la protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X. Disminución de la antitrombina 3. Aumento de la globulina transportadora de tiroxina (TGB) que provoca un aumento de la hormona tiroidea circulante total, confirmado mediante la determinación del yodo unido a proteína (PBI) o de la T4 por radioinmunoensayo. La captación de T3 libre por resina disminuye, reflejando la elevación de la TGB. La concentración de T4 libre no se modifica.

Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en plasma.

Las globulinas transportadoras de hormonas sexuales están aumentadas y ocasionan niveles aumentados de esteroides sexuales y corticoides circulantes; sin embargo, las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin cambios.

Los triglicéridos pueden aumentar al igual que el colesterol LDL

El colesterol HDL puede disminuir.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
A. N. M. A. T.

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6716
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

La tolerancia a la glucosa puede estar disminuida. La concentración plasmática de folato puede estar disminuida. Esto puede ser de importancia clínica en mujeres que quedan embarazadas al poco tiempo de interrumpir los anticonceptivos orales.

Beneficios de la anticoncepción hormonal:

El tratamiento con anticonceptivos orales ofrece beneficios a algunas usuarias:

Regularización del ciclo menstrual, disminución de incidencia de la anemia ferropénica, disminución de dismenorrea, de la incidencia de quistes ováricos funcionales y de embarazos ectópicos.

En el largo plazo disminuye la incidencia de fibroadenomas y enfermedad fibroquística de mama, del cáncer de endometrio y de ovario.

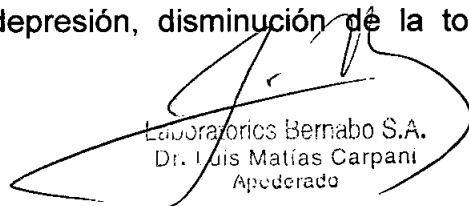
Reacciones adversas:

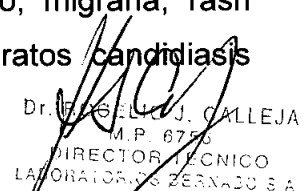
Existe un riesgo aumentado de reacciones serias relacionadas con el uso de anticonceptivos orales (tromboflebitis, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, hipertensión, trombosis o hemorragia cerebral, colestasis, adenomas o tumores benignos hepáticos).

Las reacciones adversas informadas en más del 1% de las mujeres que recibieron drospirenona y etinilestradiol con fines anticonceptivos, para esta asociación fueron: cefalea, náuseas, trastorno menstrual, dolor mamario, leucorrea, síndrome gripal, acné, dolor dorsal, dolor abdominal, faringitis, sangrado intermenstrual, migraña, vaginitis, sinusitis, cistitis, bronquitis, depresión, astenia, gastroenteritis, reacción alérgica, labilidad emocional, rash, infección respiratoria alta, moniliasis vaginal, nerviosismo, vértigo, infección urinaria, diarrea.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas en mujeres que recibían anticonceptivos orales y se considera que están relacionadas con las drogas: náuseas, vómitos, síntomas gastrointestinales (cólicos, distensión), sangrado interno, cambio en el flujo menstrual, amenorrea, infertilidad temporal después de suspender el tratamiento, edema, melasma que puede persistir, cambio en el peso corporal (aumento o disminución), disminución de la lactancia en el postparto cuando se administra en forma inmediata al parto, migraña, rash alérgico, depresión, disminución de la tolerancia a carbohidratos / candidiasis

A 01


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado


DR. RAFAEL J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



vaginal, cambio en la curvatura de la córnea, intolerancia a las lentes de contacto, alteraciones mamarias (sensibilidad, agrandamiento mamario, secreciones).

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas en mujeres que recibieron anticonceptivos orales y la relación causal no ha sido confirmada ni descartada; cataratas, cambios en el apetito, cambios en la libido, colitis, colecistitis, mareos, eritema multiforme, eritema nudoso, cefalea, síndrome urémico hemolítico, erupción hemorrágica hirsutismo, alteración de la función renal, caída del cabello, síndrome premenstrual, vaginitis, nerviosismo, porfiria, acné, síndrome de Budd-Chiari.

Sobredosificación:

La sobredosis puede producir náuseas y hemorragia vaginal leve por privación. La Drospirenona es un análogo de la espironolactona con actividad antimineralocorticoides.

Se debe monitorear el potasio y el sodio sérico y cualquier evidencia de acidosis metabólica.

No existe antídoto sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura inferior a 25°C

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Presentación:

KALA MD Comprimidos Recubiertos: envases con 1, 2 y 3 blisters calendario con 28 comprimidos recubiertos (21 comprimidos recubiertos activos y 7 inactivos).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.722

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ – CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com



Elaboración y envasado: Arengreen 830, C 1405 CYH, CABA

y/o Juan B. Justo 7669 C1407FBB CABA

Fecha de última revisión: 24/07/07

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
Laboratorios Bernabó S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Anderado

[Handwritten signature]
Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

1774



Proyecto de prospecto interno



KALA
DROSPIRENONA
ETINILESTRADIOL
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Composición:

Cada comprimido recubierto amarillo (activo) contiene:

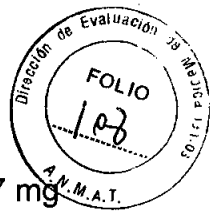
Drospirenona	3 mg
Etinilestradiol	30 mcg
Celulosa microcristalina	10 mg
Almidón pregelatinizado	9,70 mg
Almidón de maíz	4,40 mg
Povidona	3 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol	1,70 mg
Croscarmelosa sódica	800 mcg
Lauril sulfato de sodio	800 mcg
Hidroxipropilmetilcelulosa/dióxido de titanio/triacetina/lactosa	726 mcg
Estearato de magnesio	700 mcg
Simeticona emulsionada	48 mcg
Oxido de hierro amarillo	40 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82,5 mg

18
A

[Handwritten signature]
Laboratorios Bernabó S.A.
Dr. Luis Matías Carrani
ApoDERADO

[Handwritten signature]
Dr. ROCELIO J. CALLEJA
M.P. 6796
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

1774



Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

Celactosa	77 mg
Croscarmelosa sódica	2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol	1,70 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/dióxido de titanio/triacetina/lactosa	726 mcg
Simeticona emulsionada	48 mcg
Polietilenglicol 6000	30 mcg

Acción terapéutica: Anovulatorio oral.

Código ATC: G 03 AA

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal.

Acción farmacológica:

KALA es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene Etinilestradiol y Drospirenona. Los AOC inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotrofinas hipofisarias: FSH y LH, y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además los AOC actúan espesando el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc.) como extra ginecológicos (sistema nervioso central, hueso, riñón, hígado, piel, etc.)

Etinilestradiol es un estrógeno y drospirenona es un progestágeno, químicamente un análogo de espironolactona con actividad antimineralocorticoide. No posee acción androgénica, estrogénica, glucocorticoidea ni antiglucorticoidea. Presenta acción antiandrogénica. Drospirenona tiene un perfil farmacodinámico cercano a la hormona natural progesterona.

Laboratorios Bernabo S.A.
 Dr. Luis Matías Carpani
 Apoderado

Dr. ROGELIO CALLEJA
 M.P. 9756
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

Farmacocinética:

Drospirenona: luego de la administración se absorbe rápidamente y casi totalmente. La biodisponibilidad es aproximadamente del 76%.

La concentración plasmática máxima se obtiene entre 1 y 3 horas. La concentración estable se alcanza a los 10 días. Circula unida a proteínas plasmáticas en un 95-97%. No presenta unión a globulinas fijadoras de hormonas (SHBG) ni tampoco a globulinas fijadoras de corticoides (CBG).

La vida media terminal es de 30 horas. Drospirenona se metaboliza completamente a metabolitos inactivos. Utiliza en escasa proporción el citocromo P450 isoenzima 3A4. Se elimina por heces y orina.

Los alimentos retrasan la absorción pero no alteran la cantidad absorbida de Drospirenona.

Etinilestradiol: luego de la administración oral Etinilestradiol se absorbe rápida y completamente. El pico de concentración plasmática se alcanza en 1-2 horas (aproximadamente 670 pg/ml). La biodisponibilidad absoluta depende de cada individuo pero generalmente se encuentra entre el 40% y 60% de la dosis.

Etinilestradiol se une a la albúmina plasmática en un 98%. Se metaboliza con un primer paso hepático. El volumen de distribución es de 5 l/kg,

Etinilestradiol utiliza para su metabolismo la bioenzima CYP 3A4.

Insuficiencia hepática: KALA está contraindicado en mujeres con función hepática alterada.

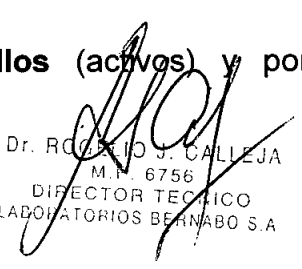
Insuficiencia renal: KALA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda. En casos de insuficiencia renal moderada se produce un aumento de la concentración plasmática de Drospirenona de alrededor del 37%.

Su vida media de eliminación es bifásica de 1 a 2 horas y de 20 horas. Se elimina en forma de metabolitos por orina (40%) y por heces (60%). Se elimina por leche materna en un 0,02%. Etinilestradiol induce la síntesis de globulina fijadora de corticoides (CBG) y de SHBG.

Posología – Modo de administración:

KALA está compuesta por 21 comprimidos **amarillos** (activos) y por 7 comprimidos **blancos** (inactivos).


 Laboratorios Bernabo S.A.
 Dr. Luis Mayas Carpani
 Apoderado


 Dr. ROBERTO J. CALLEJA
 M.N. 6756
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.



Se deben tomar los 28 comprimidos en forma continuada a partir del primer día del ciclo menstrual, comenzando por los comprimidos amarillos. Los intervalos entre comprimidos no deben superar las 24 horas por lo cual se recomienda tomarlos siempre a la misma hora, preferentemente con la cena o antes de dormir.

Es conveniente comenzar un día determinado de la semana. El primer comprimido amarillo se debe tomar luego del último comprimido blanco del ciclo anterior aún cuando el período menstrual no haya ocurrido o esté ocurriendo. Cuando se complete el envase comenzar con otro sin dejar ningún intervalo entre ambos.

En general a los 2-3 días de comenzar la toma de los comprimidos blancos (inactivos) se produce la hemorragia por privación hormonal. La duración varía entre las pacientes.

Inicio de KALA: si no ha recibido otro anticonceptivo hormonal previo, se debe iniciar KALA el 1er día del ciclo menstrual femenino (primer día de la menstruación). Si se empieza a tomar luego del primer día (del 2° al 5° día) se debe utilizar un método anticonceptivo mecánico durante los primeros 7 días.

Si previamente hubiera estado recibiendo otros anticonceptivos hormonales se debe iniciar KALA el mismo día que le correspondía continuar con el otro anticonceptivo.

Ocasionalmente puede presentarse un goteo o sangrado intermenstrual que generalmente es transitorio. En caso de que el sangrado sea prolongado o abundante se debe consultar al médico.

Olvido de la toma de un comprimido:

Si se olvida tomar 1 comprimido amarillo (activo) puede presentarse sangrado vaginal y también aumentan las posibilidades de un embarazo. La protección anticonceptiva no disminuye si la toma se retrasa en menos de 12 horas. En tal caso se debe tomar el comprimido olvidado tan pronto lo recuerde y seguir tomando los próximos comprimidos en el horario habitual. Si transcurrieron más de 12 horas, debe tomar el comprimido amarillo olvidado en cuanto lo recuerde, aún cuando ello signifique tomar dos comprimidos juntos. En este caso se deben agregar medidas anticonceptivas adicionales tales como métodos de barrera (preservativos, diafragma, espermicidas). En caso de no presentarse la

Laboratorios Bernabo S.A.
 Dr. Luis Matías Carpani
 Apoderado

Dr. ROSELIO CALLEJA
 N.P. 6753
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

menstruación, se debe descartar el embarazo. Si éste se confirma se debe interrumpir la toma del anticonceptivo.

Si se olvida la toma de un comprimido blanco (inactivo), comenzar la próxima serie en el día que corresponde por el calendario.

En el postparto, las mujeres que no amamantan pueden comenzar a tomar KALA la quinta semana después del parto (la toma antes de este intervalo favorece la aparición de tromboembolismo).

Ausencia de menstruación:

Si no se produce la hemorragia menstrual dentro de los 7 días de finalización del ciclo de tratamiento se debe descartar la posibilidad de un embarazo antes de continuar usando KALA.

Conducta en el caso de hemorragias intermenstruales:

Se pueden presentar pequeñas hemorragias durante los tres primeros meses del uso del medicamento. Si estos sangrados se repiten o persisten, se debe realizar un examen ginecológico para descartar alguna afección orgánica (puede incluir legrado uterino con biopsia). En caso de aparición de sangrado por primera vez luego de un tratamiento prolongado, se debe proceder de igual modo.

Conducta en presencia de vómitos, afecciones intestinales o factores similares que disminuyan la efectividad anticonceptiva:

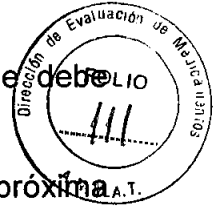
Vómitos y diarrea pueden disminuir la eficacia anticonceptiva. En estos casos se debe adicionar otro método anticonceptivo no hormonal (excepto los métodos de ritmo o de temperatura). En estos casos se debe continuar con el tratamiento para evitar una hemorragia prematura.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. Insuficiencia renal. Alteración de la función hepática. Insuficiencia suprarrenal. Antecedentes de trastornos tromboembólicos o de tromboflebitis. Cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Enfermedad cardíaca valvular con complicaciones trombogénicas. Hipertensión severa. Diabetes mellitus con compromiso vascular. Cáncer de mama diagnosticado o sospechado. Cáncer de endometrio u otros tumores dependientes de los estrógenos, diagnosticados o sospechados. Sangrado genital anormal de causa desconocida. Antecedentes de ictericia colestática del embarazo o con la toma de otros anticonceptivos. Tumor hepático

Laboratorios Bernabe S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado

Dr. ROGER J. CALLEJA
C.P. 8756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.





(benigno o maligno) o enfermedad hepática activa. Embarazo sospechado confirmado. Tabaquismo severo (15 o más cigarrillos por día) y edad mayor de 35 años. Antecedentes de pancreatitis con hipertrigliceridemia.

Advertencias:

El hábito de fumar tabaco aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias con el uso de anticonceptivos orales. Este riesgo aumenta con la edad y con el tabaquismo severo (15 o más cigarrillos por día) y es muy marcado en mujeres mayores de 35 años. Se debe recomendar no fumar a las mujeres que toman anticonceptivos orales.

En presencia de insuficiencia renal, hepática o suprarrenal se puede producir hipercalcemia por la actividad antimineralocorticoide de la Drospirenona. En estos casos no debe utilizarse KALA.

Además se debe controlar la calcemia en mujeres que reciben medicamentos que aumentan el potasio sérico: inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antagonistas de aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio, heparina y antiinflamatorios no esteroides (AINE).

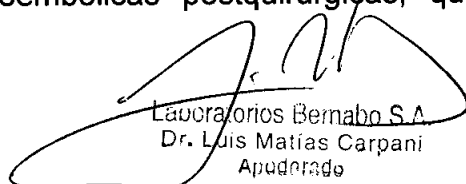
Se ha asociado el uso de anticonceptivos hormonales orales con aumento del riesgo de padecer enfermedades serias. Los médicos deben considerar los síntomas que alerten sobre las siguientes situaciones:

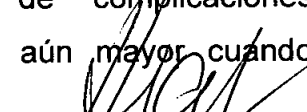
Trastornos tromboembólicos y otras enfermedades vasculares:

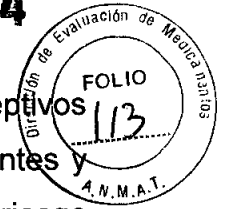
1. Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolismo:

- Se ha informado un aumento del riesgo de infarto de miocardio con el uso de anticonceptivos orales. Presentan este riesgo principalmente las mujeres fumadoras o que presentan otros factores de riesgo subyacentes de enfermedad coronaria como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad y diabetes y las mujeres de 35 años o mayores. Los anticonceptivos orales deben ser empleados con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Se ha informado un aumento del riesgo de enfermedad trombótica o tromboembólica asociado con el uso de anticonceptivos orales que no está relacionado con la duración del tratamiento. También se ha informado acerca del aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas, que puede ser aún mayor cuando

A 2


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado


Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6796
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



existen otros factores predisponentes. Si es posible, los anticonceptivos orales deben ser interrumpidos por los menos desde 4 semanas antes y hasta por lo menos 2 semanas después de la cirugía asociada con riesgo de tromboembolismo y durante toda inmovilización prolongada. Como existe un riesgo similar en el postparto inmediato, los anticonceptivos orales no deben iniciarse antes de las 4 a 6 semanas después del parto.

- Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular trombótico y hemorrágico, siendo este riesgo mayor en mujeres mayores de 35 años, hipertensas y que fuman. La hipertensión arterial es un factor de riesgo adicional para ambos tipos de accidente cerebrovascular, mientras que el hábito de fumar lo es sólo para los accidentes hemorrágicos.

Relación con la dosis: se ha demostrado una asociación positiva entre la cantidad de estrógenos y progestágenos en los anticonceptivos orales y el riesgo de enfermedad vascular. Según los buenos principios de la terapéutica debe minimizarse la exposición a los estrógenos y los progestágenos debiéndose emplear la menor cantidad compatible con una baja frecuencia de fracasos y las necesidades de cada paciente en particular.

2. **Mortalidad:** la mortalidad relacionada con todos los métodos anticonceptivos, incluyendo los hormonales orales, es menor que la mortalidad relacionada con el parto, con excepción de los anticonceptivos orales en mujeres fumadoras de 35 años o más o en mujeres no fumadoras de 40 años o más.

3. **Cáncer de mama y de los órganos reproductores:**

Se ha informado que el riesgo de cáncer de mama puede estar levemente incrementado en mujeres que usan o que han usado recientemente anticonceptivos orales. El riesgo disminuye en el tiempo después de la interrupción del uso y desaparece completamente a los 10 años de haberlo interrumpido. El aumento del riesgo puede fundamentarse en una detección temprana (las mujeres que toman anticonceptivos están sometidas a un control clínico regular), a los efectos biológicos de las hormonas o a ambas causas. El cáncer diagnosticado en mujeres que usan o que han usado anticonceptivos orales tiende a ser menos avanzado que en las mujeres que nunca los han usado.

AS

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
A. Poderado

Dr. ROBERTO J. CALLEJA
M.P. 6754
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



Las mujeres que tienen o han tenido cáncer de mama no deben usar anticonceptivos orales por que estos tumores son sensibles a las hormonas.

Algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales presentan relación con un aumento de riesgo de neoplasia cervical intraepitelial en algunas poblaciones de mujeres.

4. Trastornos hepáticos y biliares:

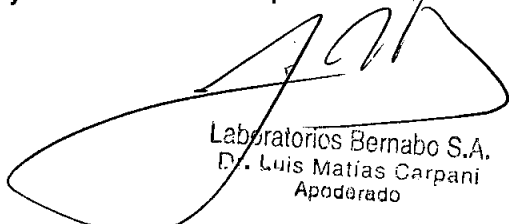
Deben evitarse los anticonceptivos orales en las mujeres con antecedentes de colestasis durante el embarazo o con el uso de otros anticonceptivos hormonales.

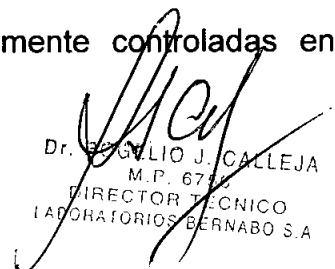
Se ha observado un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos benignos con el uso de anticonceptivos orales.

Este riesgo aumenta con el uso prolongado (mayor de 4 años).

5. **Alteraciones oculares:** puede producirse trombosis de la retina que se manifiesta por pérdida parcial o total de la visión, diplopía, papiledema o hemorragias retinianas. Se debe interrumpir el anticonceptivo y realizar el tratamiento adecuado.
6. **Presión arterial:** se ha descrito aumento de la presión arterial en mujeres que tomaron anticonceptivos orales que fue más frecuente con el uso prolongado y con dosis altas de progestágenos. La presión se normaliza al interrumpir el anticonceptivo. En mujeres con hipertensión arterial o nefropatía por hipertensión es aconsejable utilizar otro método de anticoncepción.
7. **Cefaleas:** se describe un incremento de la crisis de migraña y/o de su duración. Si este síntoma es muy intenso o recurrente se deben suspender los anticonceptivos orales por la posibilidad de ser el pródromo de un accidente cerebrovascular.
8. **Alteraciones metabólicas:** se han descrito cambios en los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que pueden descender y un aumento de las proteínas de baja densidad (LDL). También puede presentarse hipertrigliceridemia.

Alteraciones de la glucemia deben ser cuidadosamente controladas en mujeres diabéticas o prediabéticas.


Laboratorios Bernabo S.A.
D. Luis Matías Carpani
Apoderado


Dr. EUGENIO J. CALLEJA
M.P. 6710
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

**Precauciones:**

Antes de iniciar o reanudar el uso de anticonceptivos hormonales orales se debe realizar una historia clínica con examen físico y exámenes de laboratorio completos para un mejor control posterior de la paciente y para descartar factores de riesgo preexistentes (antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa, hipercolesterolemia, antecedentes de nódulos mamarios, de cáncer de mama, etc).

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales orales no protegen del virus VIH (SIDA) ni de otra enfermedad de transmisión sexual.

En caso de presentarse sangrado vaginal persistente o recurrente fuera del período esperado se debe descartar otra patología.

Los anticonceptivos orales deben suspenderse en caso de aparición de ictericia. Pueden recrudecer en cuadros de depresión con el uso de anticonceptivos hormonales.

Basado en la presencia de lactosa se contraindica su uso en galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa y de galactosa o deficiencia de lactasa.

Embarazo:

No deben utilizarse anticonceptivos hormonales durante el embarazo.

Si no se cumple adecuadamente el régimen de KALA puede existir el riesgo de embarazo. Si se confirma el embarazo se debe suspender el anticonceptivo. No obstante existen estudios que no revelaron daño a la madre ni al niño en madres que recibieron anticonceptivos hormonales antes del embarazo ni efectos teratogénicos en hijos de madres que los recibieron inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

Lactancia:

Pequeñas cantidades pueden eliminarse por leche materna y afectar al lactante. Además la ingesta de anticonceptivos orales puede reducir la cantidad de leche y alterar su composición.

Por lo tanto se recomienda no utilizarlos durante la lactancia.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

**Pediatría:**

Su uso antes de la menarca no está indicado.

Carcinogénesis - Mutagénesis – Alteraciones de la fertilidad:

En estudios en animales a dosis 10 veces superiores a las utilizadas por las mujeres se observó un aumento de la incidencia de tumores suprarrenales (feocromocitomas) benignos y malignos.

No se observó mutagénesis ni daños en la fertilidad.

Interacciones medicamentosas:

Drospirenona al ser un antiminerocorticoide puede aumentar los niveles de potasio al ser administrada con diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antagonistas de aldosterona, heparina y antiinflamatorios no esteroides.

Rifampicina: la rifampicina aumenta el metabolismo del Etinilestradiol y algunos progestágenos. Se ha informado disminución de la eficacia anticonceptiva y aumento de las irregularidades menstruales con el uso concomitante de anticonceptivos orales y rifampicina.

Anticonvulsivantes: se ha demostrado aumento del metabolismo del etinilestradiol y/o algunos progestágenos en el uso simultáneo con fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, que puede resultar en una disminución de la eficacia anticonceptiva.

Antibióticos: se han informado casos de embarazo durante el uso de anticonceptivos orales con la administración de antimicrobianos tales como ampicilina, tetraciclina y griseofulvina. Sin embargo no se han observado efectos de los antibióticos (excepto rifampicina) sobre la concentración plasmática de los esteroides sintéticos.

Atorvastatina: la administración concomitante con un anticonceptivo oral produjo un aumento de la concentración de noretindrona y de etinilestradiol.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum o hipérico): puede inducir las enzimas hepáticas (citocromo P450) y el transportador p-glicoproteína, reducir la eficacia anticonceptiva y resultar en sangrado intermenstrual.

Otros: el ácido ascórbico y el paracetamol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente por inhibición de la

A 9)

Lauro de Bernabé S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Aptoradoro

Dr. ROGELIO J. VALLERON
M. P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÉ S.A.



conjugación. Se ha sugerido una reducción de la eficacia anticonceptiva y un aumento de las irregularidades menstruales con la fenibutazona.

Los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de la ciclosporina, la prednisolona y la teofilina, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Los anticonceptivos orales pueden inhibir la conjugación de otras drogas. Se ha informado disminución de la concentración plasmática de paracetamol y aumento del clearance de temazepam, ácido salicílico, morfina y ácido clofibríco cuando se los administra con anticonceptivos orales.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Los anticonceptivos orales pueden afectar ciertas pruebas de función hepática o endócrina o la determinación de ciertos componentes de la sangre. Se han informado los siguientes cambios: Aumento de la protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X. Disminución de la antitrombina 3. Aumento de la globulina transportadora de tiroxina (TGB) que provoca un aumento de la hormona tiroidea circulante total, confirmado mediante la determinación del yodo unido a proteína (PBI) o de la T4 por radioinmunoensayo. La captación de T3 libre por resina disminuye, reflejando la elevación de la TGB. La concentración de T4 libre no se modifica.

Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en plasma.

Las globulinas transportadoras de hormonas sexuales están aumentadas y ocasionan niveles aumentados de esteroides sexuales y corticoides circulantes; sin embargo, las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin cambios.

Los triglicéridos pueden aumentar al igual que el colesterol LDL

El colesterol HDL puede disminuir.

La tolerancia a la glucosa puede estar disminuida. La concentración plasmática de folato puede estar disminuida. Esto puede ser de importancia clínica en mujeres que quedan embarazadas al poco tiempo de interrumpir los anticonceptivos orales.

Beneficios de la anticoncepción hormonal:

El tratamiento con anticonceptivos orales ofrece beneficios a algunas usuarias:

[Handwritten signature]
 Laboratorios Bernabo S.A.
 Dr. Luis Matías Carpani
 Apoderado

[Handwritten signature]
 Dr. ROGELIO J. CALLEJA
 M.P. 6756
 DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.



Regularización del ciclo menstrual, disminución de incidencia de la anemia ferropénica, disminución de dismenorrea, de la incidencia de quistes ováricos funcionales y de embarazos ectópicos.

En el largo plazo disminuye la incidencia de fibroadenomas y enfermedad fibroquística de mama, del cáncer de endometrio y de ovario.

Reacciones adversas:

Existe un riesgo aumentado de reacciones serias relacionadas con el uso de anticonceptivos orales (tromboflebitis, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, hipertensión, trombosis o hemorragia cerebral, colestasis, adenomas o tumores benignos hepáticos).

Las reacciones adversas informadas en más del 1% de las mujeres que recibieron drospirenona y etinilestradiol con fines anticonceptivos, para esta asociación fueron: cefalea, náuseas, trastorno menstrual, dolor mamario, leucorrea, síndrome gripal, acné, dolor dorsal, dolor abdominal, faringitis, sangrado intermenstrual, migraña, vaginitis, sinusitis, cistitis, bronquitis, depresión, astenia, gastroenteritis, reacción alérgica, labilidad emocional, rash, infección respiratoria alta, moniliasis vaginal, nerviosismo, vértigo, infección urinaria, diarrea.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas en mujeres que recibían anticonceptivos orales y se considera que están relacionadas con las drogas: náuseas, vómitos, síntomas gastrointestinales (cólicos, distensión), sangrado interno, cambio en el flujo menstrual, amenorrea, infertilidad temporal después de suspender el tratamiento, edema, melasma que puede persistir, cambio en el peso corporal (aumento o disminución), disminución de la lactancia en el postparto cuando se administra en forma inmediata al parto, migraña, rash alérgico, depresión, disminución de la tolerancia a carbohidratos candidiasis vaginal, cambio en la curvatura de la córnea, intolerancia a las lentes de contacto, alteraciones mamarias (sensibilidad, agrandamiento mamario, secreciones).

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas en mujeres que recibieron anticonceptivos orales y la relación causal no ha sido confirmada ni descartada; cataratas, cambios en el apetito, cambios en la libido, colitis, colecistitis, mareos, eritema multiforme, eritema nudoso, cefalea, síndrome

Laboratorios Bernabé S.A.
Dr. Luis Matías Carniani
Buenos Aires

Dr. ROBERTO J. CALLEJA
M. 6736
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÉ S.A.

1774



urémico hemolítico, erupción hemorrágica hirsutismo, alteración de la función renal, caída del cabello, síndrome premenstrual, vaginitis, nerviosismo, porfiria, acné, síndrome de Budd-Chiari.

Sobredosificación:

La sobredosis puede producir náuseas y hemorragia vaginal leve por privación. La Drospirenona es un análogo de la espironolactona con actividad antimineralocorticoides.

Se debe monitorear el potasio y el sodio sérico y cualquier evidencia de acidosis metabólica.

No existe antídoto sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura inferior a 25°C

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Presentación:

KALA Comprimidos Recubiertos: envase con 1, 2 y 3 blister calendario con 28 comprimidos recubiertos (21 comprimidos recubiertos amarillos activos y 7 comprimidos recubiertos blancos inactivos).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.722

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

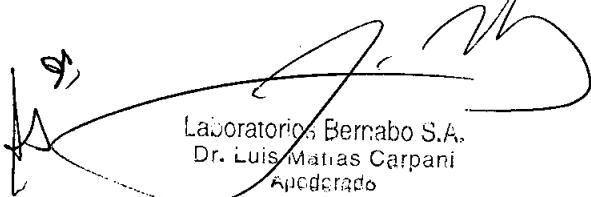
www.laboratoriosbernabo.com

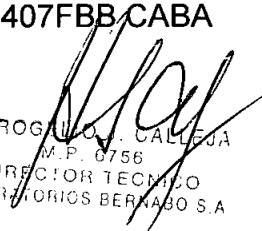


Elaboración y envasado: Arengreen 830, C1405 CYH, CABA

y/o Av. Juan B. Justo 7669 C1407FBB CABA

Fecha de última revisión: 10/09/07


Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
ApoDERADO


Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 8756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

1774



Proyecto de rótulos y etiquetas
Industria Argentina

Contenido: 1 blister calendario
con 28 comprimidos recubiertos.



KALA
DROSPIRENONA
ETINILESTRADIOL
Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta
Vencimiento

Cada comprimido recubierto amarillo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 30 mcg

Excipientes: (Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa/ dióxido de titanio/triacetina/lactosa, estearato de magnesio, simeticona emulsionada, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol 6000, lactosa monohidrato) c.s.p. 82,5 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

Celactosa, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa/polietilenglicol, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa/ dióxido de titanio/triacetina/lactosa, simeticona emulsionada, polietilenglicol 6000)

Posología y modo de administración: Ver prospecto interno.

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura inferior a 25°C

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.722

Lote:

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com



Elaboración y envasado: Arengreen 830, C 1405 CYH, CABA.

y/o Juan B. Justo 7669 C1407FBB, CABA.

Nota: este texto se repite en los envases con 2 y 3 blisters-calendarios. Los envases con 50,100,500 y 1000 blisters-calendarios llevarán la leyenda **PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.**

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
C.P. 6756
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

1774



Proyecto de rótulos y etiquetas
Industria Argentina

Contenido: 1 blister calendario
con 28 comprimidos recubiertos
(21 comprimidos activos y 7 comprimidos inactivos)



KALA MD
DROSPIRENONA 3 mg
ETINILESTRADIOL 20 mcg
Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta
Vencimiento

Cada comprimido recubierto rojo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 20 mcg

Excipientes: (Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, povidona, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa/ polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa/dióxido de titanio/ triacetina/lactosa, simeticona emulsionada, óxido hierro rojo, polietilenglicol 6000, lactosa monohidrato) c.s.p. 82,5 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

(Celactosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa/ polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa/ dióxido de titanio/ triacetina/lactosa, simeticona emulsionada, polietilenglicol 6000) c.s.

Posología y modo de administración: Ver prospecto interno.

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura inferior a 25°C
Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.722

Lote:

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ – CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com



Elaboración y envasado: Arengreen 830, C 1405 CYH, CABA

y/o Juan B. Justo 7669 C1407FBB, CABA

NOTA: este texto se repite en los envases con 2 y 3 blisters-calendario. Los envases con 50, 100, 500 y 1000 blisters-calendarios llevarán la leyenda PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6726
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.