



"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.7.*

DISPOSICIÓN N° 1796

BUENOS AIRES, 14 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-024522-10-5 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 rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada QLAIRA / VALERATO DE ESTRADIOL + DIENOGEST, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 55.724.

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.



"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.7.*

DISPOSICIÓN N° 796

Que a fojas 217 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 QLAIRA / VALERATO DE ESTRADIOL + DIENOGEST, aprobada por Certificado N° 55.724 y Disposición N° 4584/10, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 119, 144 y 169, para los rótulos y de fojas 95 a 118, 120 a 143 y 145 a 168, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4584/10, los rótulos autorizados por las fojas 119 y los prospectos autorizados por las fojas 95 a 118, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"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° 1796

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° 55.724 en 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° 1-0047-0000-024522-10-5

DISPOSICION N° 1796

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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°.....**1796**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.724 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: QLAIRA / VALERATO DE ESTRADIOL + DIENOGEST, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4584/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015456-09-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 4584/10.-	Rótulos de fs. 119, 144 y 169, corresponde desglosar fs. 119.- Prospectos de fs. 95 a 118, 120 a 143 y 145 a 168, corresponde desglosar de fs. 95 a 118.-

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



"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.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.724 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....14 MAR 2011.....de 2011.

Expediente N° 1-0047-0000-024522-10-5

DISPOSICIÓN N° **1796**

js

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



1796

PROYECTO DE PROSPECTO

QLAIRA®

VALERATO DE ESTRADIOL/DIENOGEST

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN:

26 comprimidos recubiertos que contienen hormonas, en el siguiente orden:

2 comprimidos de color amarillo oscuro, cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona 25, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 6.000, talco, dióxido de titanio, pigmento de óxido férrico amarillo csp.

5 comprimidos de color rojo, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona 25, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 6.000, talco, dióxido de titanio, y pigmento de óxido férrico rojo csp.

17 comprimidos de color amarillo claro, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona 25, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 6.000, talco, dióxido de titanio, pigmento de óxido férrico amarillo csp.

2 comprimidos de color rojo oscuro, cada uno con 1 mg de valerato de estradiol y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona 25, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 6.000, talco, dióxido de titanio, pigmento de óxido férrico rojo csp.

2 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas con la siguiente composición: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona 25, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio csp.

VALERATO DE ESTRADIOL/DIENOGEST
FARMACIA
APODERADA

RICARDO GUTIERREZ
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N.º 10.418

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

- Anticoncepción oral
- Tratamiento de la hemorragia menstrual prolongada y/o abundante en mujeres sin patología orgánica que escogen utilizar anticoncepción oral.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan 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 extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc.).

Además de la protección anticonceptiva, hay evidencia de un menor riesgo reducido de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también aplica a los AOC que contienen valerato de estradiol.

En un estudio clínico comparativo, el porcentaje de mujeres que experimentan sangrado intracíclico fue de 10 a 18% por ciclo entre las mujeres que utilizaban Qlaira, en comparación con el 10 al 17% por ciclo entre las mujeres bajo tratamiento con el comparador (0,020 mg de Etinilestradiol y 0,100 mg de Levonorgestrel). El uso de Qlaira se asoció con un sangrado menstrual más corto y más ligero así como una reducción general en días de sangrado frente al comparador.

En un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos se ha demostrado que la frecuencia de diagnóstico de TEV oscila entre 8 y 10 por 10,000 mujeres-año en

[Handwritten signature]
VALERATO DE ESTRADIOL
FARMACÉUTICA
APROBADA
 PLB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

RICARDO GUTIÉRREZ GÓMEZ (DIRECTOR)
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



796

las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol). Los datos más recientes sugieren que la frecuencia de diagnóstico de TEV es aproximadamente 4.4 por 10,000 mujeres-año en las no usuarias de AOC no embarazadas y oscila entre 20 y 30 por 10,000 mujeres embarazadas o en posparto.

Qlaira tiene propiedades benéficas (aporta estradiol, que tiene un limitado efecto proliferativo en el endometrio, contiene un progestágeno con un pronunciado efecto endometrial y posee un régimen de dosificación con una disminución paulatina del estrógeno y un incremento progresivo del progestágeno) que puede ser utilizado para tratar casos de sangrado menstrual abundante y/o prolongado, en ausencia de una patología orgánica, síntomas que son referidos algunas veces como un sangrado uterino disfuncional.

Se realizaron dos estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo para demostrar la eficacia y seguridad de Qlaira para tratar los síntomas del sangrado uterino disfuncional. Ambos estudios tuvieron diseño y plán de análisis idénticos, y aleatorizaron un total de 269 pacientes que recibieron Qlaira y 152 pacientes que recibieron placebo. En ambos estudios, Qlaira fue efectivo en el tratamiento de los síntomas del sangrado uterino disfuncional con una estimación puntual de la proporción de sujetos con un alivio completo de sus síntomas del 29% en el grupo que recibió Qlaira comparado con solo 2% en el grupo que recibió placebo (diferencia 27%; IC de la diferencia 21% - 33%; p<0.0001). Después de 6 meses de tratamiento la pérdida sanguínea menstrual (PSM) promedio disminuyó en 88% (de 142 mL a 17 mL) en el grupo que recibió Qlaira comparado con 24% (de 154 mL a 117 mL) en el grupo que recibió placebo.

La disminución de la PSM lograda con Qlaira es rápida (en el Ciclo 2 la PSM promedio fue de 41 mL comparado con 140 mL en el grupo placebo) y sostenida, sin pérdida de el efecto durante la duración del tratamiento (en el Ciclo 7, la PSM en el grupo que recibió Qlaira fue de 17 mL comparado con 117 mL en el grupo placebo). La mediana de la disminución en el número de días de sangrado por período de referencia de 90 días fue significativamente mayor en el grupo Qlaira comparado con Placebo (4 días versus 2 días). Esto se acompañó de una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros del metabolismo del hierro (hemoglobina, hematocrito y ferritina) así como una disminución en el uso de artículos de protección íntima femenina.

El estrógeno en Qlaira es valerato de estradiol, un profármaco del 17β-estradiol natural humano (1 mg de valerato de estradiol corresponde a 0,76 mg de 17 β-

Handwritten signatures and stamps. One stamp reads 'FARMACIA APODERADA'. Another stamp reads 'PLB_QLAIRA_00DS 3 6 7 .000'.

Stamp: RICARDO GUTIERREZ GONZALEZ, VERÓNICA OCHOA LO, FARMACIAUTICA, CO-DIRECTORA TÉCNICA, MATRICULA PROFESIONAL N° 14.119

estradiol). Por tanto, el componente estrogénico usado en este AOC es diferente de los estrógenos generalmente usados en los AOC que son los estrógenos sintéticos etinilestradiol o su precursor mestranol, que contienen un grupo etinil en posición 17 alfa. Este grupo es responsable de la alta estabilidad metabólica, pero también de los mayores efectos hepáticos.

Qlaira tiene efectos hepáticos menores en comparación con un AOC trifásico que contenga EE/LNG. Se demostró que era menor el impacto en las concentraciones de SHBG y en los parámetros de la coagulación. En combinación con dienogest, el valerato de estradiol ocasiona un aumento de la HDL, mientras que las concentraciones del colesterol de las LDL están ligeramente disminuidas.

Dienogest es un progestágeno potente oral y parenteralmente que tiene además efectos antiandrogénicos parciales. Sus propiedades estrogénicas, antiestrogénicas y androgénicas son insignificantes. Como resultado de la estructura química especial, se obtiene un espectro farmacológico de acción que combina las ventajas más importantes de los 19-nor progestágenos y de los derivados de la progesterona. Se investigó la histología endometrial en un subgrupo pequeño de mujeres en un estudio clínico después de 20 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales. Los resultados eran acordes con los cambios endometriales típicos descritos para los AOC que contienen EE.

Propiedades farmacocinéticas

• Dienogest

Absorción

El dienogest administrado oralmente es absorbido rápida y casi completamente. Las concentraciones séricas máximas de 90,5 ng/ml se alcanzan en aproximadamente 1 hora después de la administración oral del comprimido de Qlaira que contiene 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest. La biodisponibilidad es aproximadamente 91%. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 1 – 8 mg.

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

Distribución

Una fracción relativamente alta de 10% de dienogest circulante está presente en forma libre, con aprox. el 90% estando unido no específicamente a la albúmina. Dienogest no se une a las proteínas transportadoras específicas SHBG y CBG. Por tanto, no hay posibilidad de que la testosterona sea desplazada de su unión a la SHBG ni el cortisol de su unión a la CBG. En consecuencia, es improbable cualquier

VALERIANO GUTIERREZ

 FARMACÉUTICA

 FABRICADORA

 APLB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

influencia en los procesos de transporte fisiológico de los esteroides endógenos. El volumen de distribución en estado estable ($V_{d,ss}$) de dienogest es 46 l después de la administración intravenosa de 85 μg de 3H-dienogest.

Metabolismo

Dienogest es metabolizado casi completamente por las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación), con la formación de metabolitos endocrinológicamente inactivos en su mayoría. Los metabolitos son excretados muy rápidamente, de modo que el dienogest inalterado en el plasma es la fracción dominante.

La depuración total después de la administración intravenosa de 3H-dienogest se calculó en 5,1 l/h.

Eliminación

La vida media plasmática de dienogest es aproximadamente 11 horas. Dienogest se excreta en forma de metabolitos con una relación urinaria a fecal de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. Después de la administración oral, el 42% de la dosis se elimina en las primeras 24 h y el 63% en 6 días por excreción renal. Un 86% de la dosis se excreta en forma combinada por orina y heces después de 6 días.

Condiciones de estado estable

La farmacocinética de dienogest no es influenciada por las concentraciones de SHBG. El estado estable se alcanza después de 3 días de la misma dosis de 3 mg de dienogest en combinación con 2 mg de valerato de estradiol. Las concentraciones séricas mínimas, máximas y promedio de dienogest en estado estacionario son 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml y 33,7 ng/ml, respectivamente. La tasa media de acumulación del ABC (0-24h) se determinó que era 1,24.

• Valerato de estradiol

Absorción

El valerato de estradiol es absorbido completamente después de la administración oral. La escisión a estradiol y ácido valérico ocurre durante la absorción por la mucosa intestinal o en el transcurso del primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol y sus metabolitos estrona y estriol. Concentraciones séricas máximas de estradiol de 70,6 pg/ml se alcanzaron entre 1,5 y 12 horas después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg de valerato de estradiol el día 1.

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

Metabolismo

El ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Después de la administración oral, aproximadamente el 3% de la dosis es directamente biodisponible como estradiol. El estradiol sufre un amplio efecto de primer paso y una parte considerable de la dosis administrada se metaboliza desde su paso por la mucosa gastrointestinal. Junto con el metabolismo presistémico en el hígado, aproximadamente el 95% de la dosis administrada oralmente es metabolizada antes de entrar en la circulación sistémica. Los metabolitos principales son estrona, sulfato de estrona y glucurónido de estrona.

Distribución

En suero el 38% de estradiol está unido a la SHBG, 60% a la albúmina y 2-3% circula en forma libre. El estradiol puede inducir ligeramente las concentraciones séricas de SHBG de un modo dependiente de la dosis. El día 21 del ciclo de tratamiento, la SHBG era aproximadamente 148% de la basal y disminuyó hasta aproximadamente 141% de la basal el día 28 (fin de la fase placebo). Un volumen aparente de distribución de aproximadamente 1,2 l/kg se determinó después de la administración IV.

Eliminación

La vida media plasmática del estradiol circulante es aproximadamente 90 minutos. Sin embargo, después de la administración oral la situación difiere. Debido al gran reservorio circulante de glucurónidos y sulfatos de estrógenos, así como a la recirculación enterohepática, la vida media terminal del estradiol después de la administración oral representa un parámetro compuesto que es dependiente de todos estos procesos y está en el rango de alrededor de 13-20 h.

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, siendo excretado en las heces aproximadamente el 10%.

Condiciones de estado estable

La farmacocinética del estradiol está influenciada por las concentraciones de SHBG. En las mujeres jóvenes, las concentraciones plasmáticas medidas de estradiol son una combinación del estradiol endógeno y del estradiol generado a partir de Qlaira. Durante la fase de tratamiento de 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, las concentraciones séricas máximas y promedio de estradiol en estado

VALERATO DE ESTRADIOL
FARMACÉUTICA
FARMACÉUTICA
RIB QLAIRA_CCDS 367 Doc

estable son 66,0 pg/ml y 51,6 pg/ml, respectivamente. Durante todo el ciclo de 28 días, se mantuvieron concentraciones mínimas estables de estradiol que oscilaban entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

Vía oral

Pauta Posológica

Cómo tomar Qlaira

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

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Los comprimidos se tomarán de forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. El envase posterior se empezará el día después del último comprimido del envase calendario anterior. El sangrado por privación suele dar comienzo durante la toma de los últimos comprimidos de un envase calendario y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase. En algunas mujeres, el sangrado empieza después de haber tomado los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

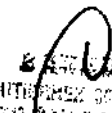
Cómo empezar a tomar Qlaira

- *Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior).*

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

- *Si antes se ha usado un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC), anillo vaginal o parche transdérmico.*

La mujer debe comenzar con Qlaira el día después de haber tomado el último comprimido que contiene hormonas de su AOC anterior. Si ha usado antes un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe comenzar la toma de Qlaira el día que se retire el anillo o el parche.


 RICARDO GUTIÉRREZ GÓMEZ (CO-DIRECTOR) A.S.
 VERÓNICA CASARÚ
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA Y GUÍA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



- *Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno.*

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice un método de barrera durante los 9 primeros días de toma de comprimidos.

- *Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre.*

La mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- *Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre.*

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y Lactancia"

Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 a 28 después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 9 primeros días de la toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Se pueden ignorar los comprimidos recubiertos olvidados de color blanco sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas.

Los siguientes consejos sólo se refieren **al olvido en la toma de comprimidos con hormonas:**

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa **menos de 12 horas**. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se de cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a las horas habituales.

Si la toma de un comprimido se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, **incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez**. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual.

Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado el comprimido (ver la tabla siguiente para detalles), tienen que tomarse **medidas anticonceptivas**

BAYER S.A.
VALERIA...
FARM...
APO...
PLB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

adicionales (p. ej. un método de barrera como un preservativo) conforme a los principios siguientes:

Tabla 1 Principios a seguir sobre las píldoras olvidadas

DÍA	Color	Principios a seguir si se olvida <u>un</u> comprimido durante más de 12 horas:
	Contenido de valerato de estradiol (VE)/dienogest (DNG)	
1 - 2	Comprimidos de color amarillo oscuro (3,0 mg de VE)	- Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día)
3 - 7	Comprimidos de color rojo (2,0 mg de VE + 2,0 mg de DNG)	- Continuar con la toma de comprimidos de manera regular - Anticoncepción adicional durante los próximos 9 días
8 - 17	Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg de VE + 3,0 mg de DNG)	
18 - 24	Comprimidos de color amarillo claro (2,0 mg de VE + 3,0 mg de DNG)	- Desechar el envase calendario actual y comenzar inmediatamente con el primer comprimido de un envase calendario nuevo - Continuar con la toma de comprimidos de manera regular - Anticoncepción adicional durante los próximos 9 días
25 - 26	Comprimidos de color rojo oscuro (1,0 mg de VE)	- Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día) - No es necesaria anticoncepción adicional
27-28	Comprimidos blancos (placebos)	- Desechar el comprimido olvidado y continuar la toma de comprimidos como siempre - No es necesaria anticoncepción adicional

No se deben de tomar más de dos comprimidos el mismo día.

Si una mujer ha olvidado comenzar un envase calendario nuevo o si ha olvidado uno o más comprimidos durante los días 3 - 9 del envase calendario, puede estar embarazada (siempre que haya tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido). Contactarse con el médico inmediatamente. Cuantos más comprimidos se olviden (especialmente los que contienen las dos hormonas combinadas en los

días 3 - 24) y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos sin hormona, tanto mayor es el riesgo de un embarazo.

Si la mujer olvidó tomar comprimidos y después no tiene sangrado por privación al final del envase calendario/comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido con hormonas, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, tomar el comprimido o comprimidos adicionales que necesite de otro envase.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Qlaira está sólo indicada después de la menarquia.

Pacientes geriátricos

No procede. Qlaira no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Qlaira está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Ver también la sección "Contraindicaciones".

Pacientes con insuficiencia renal

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

CONTRAINDICACIONES

No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender

FLEB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de patologías que predisponen a una trombosis (p. ej.: evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- La presencia de un (varios) factor(es) de riesgo severo(s) o múltiple(s) para trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumores malignos, conocidos o sospechados, influenciados por esteroides sexuales (p. ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal de causa desconocida.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes que decida comenzar a usar el producto. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

No hay estudios epidemiológicos sobre los efectos de los AOC con estradiol/valerato de estradiol. Las siguientes advertencias y precauciones se deducen de datos clínicos y epidemiológicos de AOC con etinilestradiol (EE). No se sabe si estas advertencias y precauciones se aplican a Qlaira.

BAYER S.A.
VALERIA ILLIBIGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

RICARDO GUTIERREZ GONZALEZ
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.113

- Trastornos circulatorios

Se desconoce actualmente el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) durante el uso de Qlaira.

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC con EE y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimido recubierto de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

El TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal. (en 1-2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No hay consenso sobre si la incidencia de estos eventos está asociada al uso de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la

BAYER S.A. GER
VALENTIN PHILIPPER
FARMACÉUTICA
APODERADA

pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

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

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

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

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

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);



- antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AOC (al menos cuatro semanas antes en caso de una cirugía programada) y no reanudarlo hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa
- tabaquismo (a mayor consumo importante y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión arterial;
- migraña;
- enfermedad valvular cardíaca;
- fibrilación auricular;

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre embarazo y lactancia ver la sección "Embarazo y Lactancia").

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

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

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la Proteína C Activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la

B. N. S. A.

 VALERIA

 FARMACÉUTICA

 APODERADA

deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).


Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado con el uso de AOC de baja dosis (<0,05 mg de etinilestradiol).

- Tumores

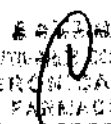
El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, p. ej.: tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Según un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.



 BAYER S.A.
 VALERIA PÉREZ
 FARMACÉUTICA
 APODERADA



 E.S.S. S.A.
 RICARDO SUÑER S.A. (R.S.S.)
 VERÓNICA CASERO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

Los tumores pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

- Otras condiciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis.

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

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan <0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente.

Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

Cada comprimido recubierto de color amarillo oscuro, rojo, amarillo claro o rojo oscuro que contiene hormonas de este medicamento tiene 46, 45, 48 ó 44 mg de lactosa por comprimido, respectivamente. Cada comprimido recubierto de color blanco sin hormonas contiene 50 mg. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa, que siguen una dieta exenta de lactosa, deben de tener en cuenta esta cantidad.

Examen/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiándose por las contraindicaciones y las advertencias, y estos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (p. ej.: un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p. ej.: antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a la situación individual de cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir p. ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos recubiertos que contienen hormonas (ver: "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos recubiertos que contienen hormonas (ver: "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") o si toma medicación concomitante (ver: "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo

Todos los AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o sangrado intracíclico), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

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

Es posible que en algunas mujeres no se produzca sangrado por privación durante la fase de comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes del primer sangrado por privación que falta o si no se presentan dos sangrados por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

• Efectos de otros medicamentos sobre Qlaira

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo oral. Las mujeres tratadas con fármacos inductores de las enzimas microsomales o con algunos antibióticos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo que dure la administración del medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

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

- Inducción enzimática (aumento del metabolismo hepático):

Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej.: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* - hierba de San Juan -).

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

PLB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

Página 18 de 25

- Antibióticos (interferencia con la circulación enterohepática):

En algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de estradiol (p. ej.: penicilinas, tetraciclinas).

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

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

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

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

• **Efectos de Qlaira en otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de determinados fármacos (p. ej. lamotrigina) y pueden ocasionar concentraciones tisulares y plasmáticas aumentadas o disminuidas. Sin embargo, en base a los datos *in vitro*, la inhibición de las enzimas del CYP por Qlaira, a la dosis terapéutica, es poco probable.

Otras interacciones

• **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos 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 transportadora de corticosteroides y las fracciones de

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
AFIDERADA
PLB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

RICARDO GUTIERREZ GONZALEZ
VERÓNICA CASARDO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro los límites normales del laboratorio.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Qlaira no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Qlaira, debe interrumpir su administración. No obstante, estudios epidemiológicos realizados a gran escala con AOC con EE no han revelado un riesgo aumentado de defectos de nacimiento en hijos de madres que emplearon AOC antes del embarazo ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

Lactancia


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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

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

REACCIONES ADVERSAS

Perfil de seguridad - resumen Las reacciones adversas más comúnmente notificadas con el uso de Qlaira cuando es utilizado como anticonceptivo oral o para el tratamiento de la hemorragia menstrual prolongada y/o abundante en mujeres



 BAYNOR S.A.
 VALERIA...
 FARMACIA...
 APOC...
 PLB_QLAIRA_CCDS 3 6 7 .doc

sin patología orgánica que escogen utilizar anticoncepción oral, son las náuseas y el dolor en las mamas. Ocurren en más del 2% de las usuarias.

Como efectos secundarios severos pueden citarse las tromboembolias arteriales y venosas.

Los eventos adversos más serios asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **Resumen tabulado de las reacciones adversas** Las frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas (R.A.M.) notificadas durante los ensayos clínicos de fase II y III con Qlaira como anticonceptivo oral (N = 2423) así como en el tratamiento de la hemorragia menstrual prolongada y/o abundante en mujeres sin patología orgánica que escogen utilizar anticoncepción oral (N= 264) son resumidas en la siguiente tabla bajo el sistema MedDRA de órganos y sistemas (MedDRA SOCs)*. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como **frecuentes** ($\geq 1 / 100$ y $< 1 / 10$), **poco frecuentes** ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) y **raras** ($\geq 1 / 10, 000$ y $< 1 / 1000$).

Tabla 1, Reacciones Adversas Medicamentosas, estudios clínicos de fase II y III, N= 2687 mujeres (100,0%)

Órgano o sistema (MedDRA)	Frecuente	No Frecuente	Rara**
Trastornos psiquiátricos	depresión / estado de ánimo depresivo (1,6%), cambios del estado de ánimo (1,4%), disminución y pérdida de la libido (1,1%)		
Trastornos del sistema nervioso	Migraña (1,9%)		
Trastornos vasculares			eventos tromboembólicos venosos y arteriales# ($< 0,1\%$)
Trastornos gastrointestinales	Nausea (3,1%)		
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	dolor en las mamas (5,8%), sangrado uterino inesperado (4,4%),	sangrado del tracto genital no especificado (0,4%).	

Infartos miocárdicos ($< 0,1\%$), trombosis venosa profunda ($< 0,1\%$)

"Eventos tromboembólicos venosos y arteriales" agrupa a las siguientes entidades médicas: "oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia / oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto / infarto de miocardio / infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico".

Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 10.0) para describir determinada reacción adversa. Sinónimos o condiciones relacionadas no se encuentran listados pero deben tenerse en cuenta.

** todas las reacciones adversas dentro de la categoría "rara" ocurrieron en 1 o 2 voluntarios ($< 0,1\%$).

A.N.M.A.T.



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

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. Sangrado y / o fallas de los anticonceptivos pueden resultar por la interacción de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales (ver "Interacción con otros medicamentos" y "Otras formas de interacción").

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado eventos adversos serios por sobredosis. Los síntomas que pueden presentarse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos recubiertos que contienen hormonas son: náusea, vómito y, en chicas jóvenes, ligero sangrado vaginal. No hay antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

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

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

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

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

INCOMPATIBILIDADES:

Ninguna

INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE

Este medicamento está destinado solo para mujeres después de la menarquia y antes de la menopausia.

Antes de usar este medicamento lea esta información detenidamente. Si posee una situación especial como ser alguna enfermedad, si está tomando otros medicamentos o si tiene alguna duda: **CONSULTE A SU MÉDICO.**

¿Cómo tomar Qlaira?

Tome un comprimido de Qlaira cada día, si es necesario con un poco de agua.

Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos, pero debe de tomar los comprimidos aproximadamente a la misma hora todos los días. Siga la dirección de



la flecha del envase de cartera hasta que se hayan tomado los 28 comprimidos. Comience el siguiente envase sin interrupción.

¿Cuándo es posible que no esté protegida frente al embarazo?

- Si han transcurrido más de 12 horas de retraso en la toma de un comprimido o si ha olvidado tomar más de un comprimido en este envase de cartera.
- Por favor, consulte también el diagrama de píldoras olvidadas que aparece más abajo y en el apartado "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido" del prospecto.

Nota: Si han transcurrido menos de 12 horas de retraso en la toma de un comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. Tome el comprimido tan pronto como se dé cuenta de ello y continúe tomando los comprimidos de nuevo a la hora habitual.

Si tiene vómito o diarrea intensos:

- Por favor, consulte la información del apartado "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales" del prospecto.

DÍA	COLOR	Principios a seguir si se olvida <u>un</u> comprimido durante más de 12 horas:
1 - 2	Comprimidos de color amarillo oscuro	Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significara tomar dos comprimidos el mismo día)
3 - 7	Comprimidos de color rojo	Continuar con la toma de comprimidos de manera regular
8 - 17	Comprimidos de color amarillo claro	Anticoncepción adicional durante los primeros 9 días
18 - 24	Comprimidos de color amarillo claro	Desechar el envase calendario actual y comenzar inmediatamente con el primer comprimido de un envase calendario nuevo Continuar con la toma de comprimidos de manera regular Anticoncepción adicional durante los primeros 9 días
25 - 26	Comprimidos de color rojo oscuro	Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significara tomar dos comprimidos el mismo día) No es necesaria anticoncepción adicional
27-28	Comprimidos blancos (placebos)	Desechar el comprimido olvidado y continuar la toma de comprimidos como siempre

No es necesaria anticoncepción adicional

"Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas"

PRESENTACIÓN

Envase calendario que contiene: 1 blíster con 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos de color amarillo oscuro, 5 comprimidos de color rojo, 17 comprimidos de color amarillo claro, 2 comprimidos de color rojo oscuro, 2 comprimidos de color blanco sin hormonas.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Marca registrada de Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

Elaborado por Schering GmbH & Co. Prod. KG D-99427 Weimar, Döbereiner Straße 20 and RieBnerstraße 12b, Alemania.

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 No. 55724

Revisión fecha:

BAYER S.A.
 RICARDO GUERRERO DE LA FUENTE
 VERÓNICA CASARÓ
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12.119

1796



PROYECTO DE ROTULO

QLAIRA®

VALERATO DE ESTRADIOL/DIENOGEST

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

28 comprimidos recubiertos

Posología e instrucciones: ver prospecto adjunto. - Conservar a temperatura no mayor a 30°C. - Manténgase fuera del alcance de los niños. - Acción Terapéutica: Anovulatorio

Composición: Cada envase calendario contiene 26 comprimidos recubiertos que contienen hormonas en el siguiente orden: 2 comprimidos de color amarillo oscuro cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol; 5 comprimidos de color rojo cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest; 17 comprimidos de color amarillo claro cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest; 2 comprimidos de color rojo oscuro cada uno con 1 mg de valerato de estradiol. 2 comprimidos recubiertos color blanco sin hormonas.

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona 25, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 6.000, talco, dióxido de titanio (E171, C.I. 77891), pigmento amarillo de óxido de hierro (E172, C.I. 77 492) y/o pigmento rojo de óxido de hierro (E172, C.I. 77 491) c.s.

Marca registrada de Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

Elaborado por Schering GmbH & Co. Prod. KG Weimar Alemania.

Importado y comercializado por Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, Prov. de Bs As, Argentina. - Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 55724.