



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

DISPOSICIÓN Nº

1609

BUENOS AIRES, **13 MAR 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017597-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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



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

DISPOSICIÓN N° 1 6 0 9

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto



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

DISPOSICIÓN Nº **1609**

1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la



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

DISPOSICIÓN Nº **1609**

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017597-12-6

DISPOSICIÓN Nº: **1609**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1609**

Nombre comercial: MIRANDA.

Nombre/s genérico/s: NOMEGESTROL ACETATO - ESTRADIOL HEMIHDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIRANDA.

Clasificación ATC: G03AA14.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción hormonal oral.

Concentración/es: 2.5 mg de NOMEGESTROL ACETATO, 1.5 mg de ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

609

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO ROSA ACTIVO CONTIENE:

Genérico/s: NOMEGESTROL ACETATO 2.5 mg, ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO) 1.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, TALCO 1 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 23 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 mg, CROSPVIDONA 5 mg, OPADRY II (85F94544) ROSA 3 mg, LACTOSA HIDRATADA C.S.P. 100 mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO INACTIVO BLANCO CONTIENE:

Genérico/s:-----.

Excipientes: LACTOSA 89.5 mg, PVP K-30 10 mg, OPADRY II 85F18422 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2 Y 3 BLISTERS CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO, CADA BLISTER CONTIENE 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVO ROSA Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVO BLANCOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2 Y 3 BLISTERS CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO, CADA BLISTER CONTIENE 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVO ROSA Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVO BLANCOS.



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA
AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **1609**

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



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

ANEXO II

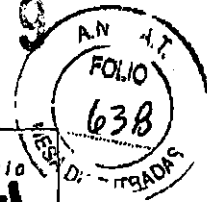
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1609

[Handwritten signature]
DR. GUSTO A. BORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1609



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Rotulo

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE RÓTULO

MIRANDA

NOMEGESTROL ACETATO 2,5 MG - ESTRADIOL HEMIHDRATO 1,5 MG

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto activo de color rosa de Miranda® contiene: Nomegestrol Acetato 2,50 mg., 17- β - estradiol (como hemihidrato) 1,50 mg. Excipientes: Lactosa hidratada, celulosa microcristalina, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry II rosa (85F94544).

Cada comprimido recubierto de placebo de color blanco de Miranda® contiene: Lactosa, polivinilpirrolidona K-30, estearato de magnesio, opadry II blanco (85F18422).

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 blister de 28 comprimidos recubiertos, (cada blister contiene 24 comprimidos recubiertos activos rosas + 4 comprimidos recubiertos placebos blancos).

Envases conteniendo 2 blister (56 comprimidos recubiertos) de 28 comprimidos recubiertos cada uno, (cada blister contiene 24 comprimidos recubiertos activos rosas + 4 comprimidos recubiertos placebos blancos).

Envases conteniendo 3 blister (84 comprimidos recubiertos) de 28 comprimidos recubiertos cada uno, (cada blister contiene 24 comprimidos recubiertos activos rosas + 4 comprimidos recubiertos placebos blancos).

CONSERVACIÓN

No debe almacenarse a más de 30°C. Guardar en su envase original.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 8313

Verónica Grimaldi
Aptoderada
DNI 22.695.875

1609



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Rotulo

Laboratorio
ELEA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.

CERTIFICADO N°

Elaborado y Acondicionado por **Av Juan B. Justo 7669, C.A.B.A.**

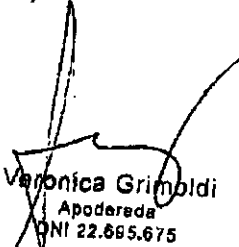
Acondicionado por **Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, C.A.B.A.**

Dirección Técnica: **Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico**

Fecha de última revisión:

Lote:

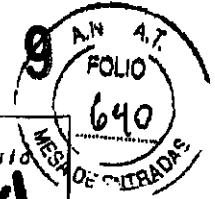
Vencimiento:


Verónica Grimboli
Apoderada
DNI 22.695.675

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313



1609



Laboratorio EEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
EEA

MIRANDA®

NOMEGESTROL ACETATO 2,5 MG

ESTRADIOL HEMIHDRATO 1,5 MG

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto activo de color rosa de Miranda® contiene: Nomegestrol Acetato 2,50 mg., 17-β- estradiol (como hemihidrato) 1,50 mg. Excipientes: Lactosa hidratada, celulosa microcristalina, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry II rosa (85F94544).

Cada comprimido recubierto de placebo de color blanco de Miranda® contiene: Lactosa, polivinilpirrolidona K-30, estearato de magnesio, opadry II blanco (85F18422).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

Código ATC: G03AA14

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal oral.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Miranda® es un medicamento que pertenece al grupo farmacoterapéutico de hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, de progestágenos y estrógenos, en asociaciones fijas.

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea humana endógena. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, y antiestrogénica mediada por los receptores de la progesterona. Actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Miranda® es estradiol hemihidrato, un estrógeno idéntico al estradiol humano endógeno.

El efecto anticonceptivo de Miranda® se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

Laboratorio EEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9334

1 de 19
Verónica Grimo di
Apoderada
DNI 72695.675

1609



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA. Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
 Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un periodo de hasta 13 ciclos consecutivos con la asociación nomegestrol 2,5 mg y estradiol hemihidrato 1,5 mg, y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de Nomegestrel y 30 µg de Estradiol Hemihidrato (pauta de 21/7).

En el grupo tratado con nomegestrol/estradiol, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron sangrado anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación).

En el estudio clínico realizado con nomegestrol/estradiol en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03)

Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97).

En el estudio clínico realizado en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18).

Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08).

En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos. Después de interrumpir la administración, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

Acetato de nomegestrol

Absorción

El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente.

Se alcanzan concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/ml, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución

El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 L.

Biotransformación

El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución el CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
 Isaac J. Nisentaun
 Farmacéutico
 Director Técnico
 Mat. Prof. 9373

2 de 19
 Verónica Grimoldi
 Apoderada
 DNI 22.695.875

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto



metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónido y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación

La semivida de eliminación (t1/2) es de 48 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos.

El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

Linealidad

Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas).

Condiciones en el estado estacionario

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG.

El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/ml, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/ml.

Interacciones entre fármacos

El acetato de nomegestrol no causa, *in vitro*, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradiol

Absorción

El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo 1 a 2% no está unido.

Biotransformación

El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

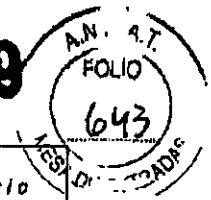
Eliminación

El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenthal
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9548

3 de 19
Veronica Grimoldi
Apostrada
DNI 22.695.675

1609



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de $3,6 \pm 1,5$ horas, después de la administración por vía intravenosa.

Condiciones en el estado estacionario

Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/ml y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50 pg/ml y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de la asociación nomegestrol/estradiol en adolescentes posmenárquicas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

Efecto de la insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas.

Efecto de la insuficiencia hepática

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

Grupos étnicos

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fetotoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

Debe tomarse un comprimido por día, durante 28 días consecutivos. Cada envase se comienza con la toma de los 24 comprimidos rosas activos, seguidos de los cuatro comprimidos blancos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de sangrado. Un sangrado similar al menstrual comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido de color rosa y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisentaup
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9312

Verónica Gimbaldi
Aprobada
DNI 22.695.615

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroideas podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Miranda® en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad

Forma de administración:

Vía oral.

Cómo tomar Miranda®

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con suficiente cantidad de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister.

Se proporcionan etiquetas calendario con los días de la semana. La usuaria debe elegir la etiqueta correspondiente al día de la semana en que comienza a tomar los comprimidos. Podrá anotar en el espacio libre el número del día y del mes correspondiente. Finalmente debe desprender la etiqueta y adherirla al inicio del blister, registrando así la fecha del comienzo de la toma.

Cómo empezar Miranda®

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de menstruación). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).

La mujer debe empezar a tomar Miranda® preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Miranda® preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (Intra Uterine System, IUS) medicado con hormona.

La usuaria puede cambiar cualquier día la minipíldora por Miranda®. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Miranda® debe comenzarse en el día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, Miranda® debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la usuaria que use además un método de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos rosas activos durante siete días.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La usuaria puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

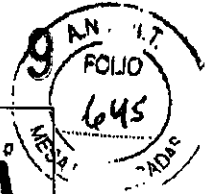
Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la usuaria que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido rosa activo.

Verónica Grimaldi
Aprobada
DNI 22.695.875

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac Nisentaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mail: isor.6313 5 de 19

1609



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 MIRANDA. Norgestrel Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
 Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

No obstante, si ha tenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la usuaria debe esperar a tener su primera menstruación.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos rosas activos olvidados:

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la usuaria olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La usuaria deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

- Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido rosas activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.
- Cuando más "comprimidos rosas activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos blancos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un condón. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más "comprimidos activos rosas" se olvide tomar y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos blancos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, deberá seguir tomando los comprimidos a la hora habitual.

Siempre que la usuaria haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la usuaria que tome precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la usuaria haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Isaac J. Nisenthal
 Farmacéutico
 Director Técnico
 Mat. Prof. 9373

26 de 19
 Verónica Grimoldi
 Apoderada
 DNI 22.895.673

1609



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la usuaria que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un período de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

Si la usuaria se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una hemorragia por privación en la fase de comprimidos de placebo, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Olvido de comprimidos blancos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos blancos de la última (4ª) fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, deberán desecharse los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

Consejo en caso de molestias digestivas

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

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido rosa, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos.

"Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) rosas adicionales de otro envase.

Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la usuaria debe continuar con otro blister de Miranda® sin tomar los comprimidos blancos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos rosas activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Miranda® después de haber tomado todos los comprimidos blancos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la usuaria puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la usuaria esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos blancos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

Los AOC no deberán utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen Estradiol se consideran también aplicables al uso de Miranda®. En caso de que

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9343

7 de 19
Verónica Grimaldi
Apoderada
DNI 22.695.675

160
FOLIO
647
MESA DE MIRANDA

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA. Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Miranda®, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Miranda®.
- Esta formulación contiene lactosa, se desaconseja su uso en personas con síndrome de galactosemia o mala-absorción a la lactosa.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial, por ejemplo:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
 - hipertensión grave;
 - dislipoproteinemia grave.
- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si está presente alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de Miranda® deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada usuaria en concreto, y se deberán tratar con ella antes de que decida empezar a utilizar Miranda®. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la usuaria deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Miranda®.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Miranda® contiene estradiol hemihidrato.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol hemihidrato, las advertencias se consideran aplicables al uso de Miranda®.

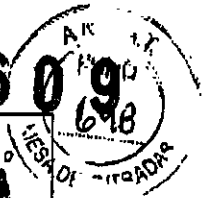
Trastornos circulatorios

- El uso de cualquier AOC (incluido Miranda®) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso. El aumento de riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9723

Verónica Grimo 8 de 19
Apoderada
DNI 22.895.875

1609



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 MIRANDA, Nomogestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
 Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

• En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de Estradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos.

Se desconoce cómo Miranda® afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.

• En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

• En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional.

No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.

• Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopía; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

• El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de movilización completa.

Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.

• No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.

• El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.

- Con dislipoproteinemia.

- Con obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).

- Con hipertensión arterial

- Con migraña.

- Con cardiopatías valvulares.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Isaac J. Nisenbaum
 Farmacéutico
 Director Técnico
 Mat. Prof. 9943

Verónica Grisoldi
 Apoderada
 DNI 22.695.875

1609
849

Laboratorio ELEM S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEM



- Con fibrilación auricular.
- Con antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio.
- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Miranda®.

Se debe advertir a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores

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

Otras patologías

Laboratorio ELEM S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 5313

Verónica Grillo
Apoderada
DNI/22.695.675

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.
- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.
- El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.
- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones y las advertencias. Se debe también indicar a la usuaria que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

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

Disminución de la eficacia

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9543

Verónica Grinberg
Apoderada
DNI 22.895.675

Laboratorio EEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Noregestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
EEA

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos, si hubiera trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos o con el uso concomitante de medicamentos.

Control del ciclo

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

Si las irregularidades persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el embarazo.

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

Si no hay hemorragia por privación y Miranda® se ha tomado según las instrucciones es poco probable que la usuaria esté embarazada. Sin embargo, si Miranda® no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de sangrado consecutivos, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de Miranda®.

Población pediátrica

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

INTERACCIONES

Efectos de otros medicamentos sobre Miranda®

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

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamacepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxocarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar al metabolismo hepático.

Laboratorio EEA S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

12 de 19
Verónica Grinoldi
Apoderada
DNI 22.895.675

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
 Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción.

En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

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

Efectos de Miranda® sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse atención especial a la interacción con lamotrigina.

Análisis de laboratorio

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Miranda® no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Miranda®, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratógeno cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas con la fórmula de este anticonceptivo sobre el feto o el recién nacido. En los estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol.

Lactancia

Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

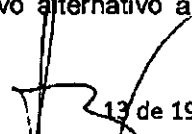
La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

Fertilidad

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
 Isaac J. Nisenbaum
 Farmacéutico
 Director Técnico
 Mat. Prof. 9313



13 de 19
 Veronica Grinoldi
 Apodadora
 DNI 22.699.675



1609
OLIO
653
MESA DE CONTROL

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

Miranda® está indicado para la prevención del embarazo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos con Miranda® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de la asociación nomegestrol/estradiol. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$).

Reacción adversa en término de MedDRA1

Clasificación de órganos y sistemas: Muy frecuentes; Frecuentes; Poco frecuentes; Raras.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: aumento del apetito, retención de líquidos. Raras: disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: disminución de la libido, depresión /estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo. Raras: aumento de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea, migraña. Raras: trastorno de la atención.

Trastornos oculares: Raras: intolerancia a las lentes de contacto/xeroftalmia.

Trastornos vasculares: Poco frecuentes: sofocos.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas. Poco frecuentes: distensión abdominal. Raras: xerostomía.

Trastornos hepatobiliares: Raras: coledocistitis, colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: acné. Poco frecuentes: hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea. Raras: cloasma, hipertricosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: sensación de pesadez.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy frecuentes: metrorragia de privación anormal. Frecuentes: metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico.

Poco frecuentes: hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal. Raras: olor vaginal, molestia vulvovaginal. Irritabilidad, edema. Raras: hambre. Aumento del peso, aumento de las enzimas hepáticas.

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

SOBREDOSIS

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Miranda® y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

14 de 19
Verónica Gimondi
Apostada
DNI 22.695.675

1 6 0 9
654
MSADI - TBAOP

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
MIRANDA, Nomegestrol Acetato - Estradiol Hemihidrato, Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al centro asistencial más cercano o comunicarse con un centro de intoxicaciones:

- Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666 / (011) 4962-2247
- Hospital Posadas: (011) 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333 0160

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 blister de 28 comprimidos recubiertos, (cada blister contiene 24 comprimidos recubiertos activos rosas + 4 comprimidos recubiertos placebos blancos).

Envases conteniendo 2 blister (56 comprimidos recubiertos) de 28 comprimidos recubiertos cada uno, (cada blister contiene 24 comprimidos recubiertos activos rosas + 4 comprimidos recubiertos placebos blancos).

Envases conteniendo 3 blister (84 comprimidos recubiertos) de 28 comprimidos recubiertos cada uno, (cada blister contiene 24 comprimidos recubiertos activos rosas + 4 comprimidos recubiertos placebos blancos).

Conservación y almacenamiento:

No debe almacenarse a más de 30°C. Guardar en su envase original.

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

Esp. Med. aut. por el Ministerio de Salud. Cert. Nº.
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.
Última revisión:

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. Prof. 9313

Veronica Grimoldi de 19
Apoderada
DNI 22.895.675



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-017597-12-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1609, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIRANDA.

§ Nombre/s genérico/s: NOMEGESTROL ACETATO - ESTRADIOL HEMIHDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIRANDA.

Clasificación ATC: G03AA14.

M



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

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción hormonal oral.

Concentración/es: 2.5 mg de NOMEGESTROL ACETATO, 1.5 mg de ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO ROSA ACTIVO CONTIENE:

Genérico/s: NOMEGESTROL ACETATO 2.5 mg, ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO) 1.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, TALCO 1 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 23 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 mg, CROSPVIDONA 5 mg, OPADRY II (85F94544) ROSA 3 mg, LACTOSA HIDRATADA C.S.P. 100 mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO INACTIVO BLANCO CONTIENE:

Genérico/s:-----.

Excipientes: LACTOSA 89.5 mg, PVP K-30 10 mg, OPADRY II 85F18422 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2 Y 3 BLISTERS CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO, CADA BLISTER CONTIENE 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVO ROSA Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVO BLANCOS.

7



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2 Y 3 BLISTERS CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO, CADA BLISTER CONTIENE 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVO ROSA Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVO BLANCOS.

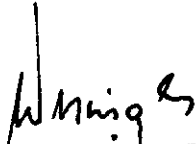
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. el Certificado N° **57053**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **13 MAR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1609**


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