DISPOSICIÓN N° 1452

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, **05 DE MARZO DE 2014.-**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0001-000004-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma CRAVERI SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

DISPOSICIÓN N° 1452

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 1452

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma CRAVERI SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SIGNORINA y nombre/s genérico/s NOMEGESTROL ACETATO - ESTRADIOL, la que será elaborada según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 14/02/2014 11:43:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 14/02/2014 11:43:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 14/02/2014 11:43:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 14/02/2014 11:43:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 14/02/2014 11:43:54.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

DISPOSICIÓN N° 1452

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0001-000004-14-1

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2028/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

CRAVERI

PROSPECTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIGNORINA

ESTRADIOL (HEMIHIDRATO) 1,5 mg – ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta | Industria Argentina

Por favor lea atentamente este recuadro porque contiene información importante para usted

- Este producto sólo se puede obtener mediante venta bajo receta. Por lo tanto usted debe consultar con su médico antes de comprarlo o utilizarlo.
- No pierda esta información porque podría necesitar volver a leerla.
- Ante cualquier duda debe consultar con su médico y/o farmacéutico.
- Consulte con su médico si considera que el medicamento le está generando algún tipo de malestar o daño.
- Si tiene dudas sobre el producto y su médico no pudo resolverlas por favor llame a CRAVERI SAIC: 0800-666-1026 o llame a ANMAT responde: 0800-333-1234. Alternativamente puede completar la ficha de consulta de la página de ANMAT:*http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp*

Índice de la Información contenida en este prospecto:

1. ¿Qué es y qué contiene **SIGNORINA**?
2. ¿Para qué se usa **SIGNORINA**?
3. ¿Cuándo no debería tomar **SIGNORINA** o qué debo tener en cuenta antes de tomar el medicamento?
4. ¿Cómo tengo que tomar **SIGNORINA**?
5. ¿Cuándo debería dejar de tomar **SIGNORINA**?
6. ¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de **SIGNORINA**?
7. ¿Cómo debo guardar o almacenar **SIGNORINA**?
8. ¿Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

1. **¿Qué es y qué contiene SIGNORINA?**

SIGNORINA es un anticonceptivo hormonal combinado de uso oral que se comercializa en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido activo contiene 1,5 mg de Estradiol (como Hemihidrato) y 2,5 mg de Acetato de Nomegestrol. Contiene además como excipientes: Lactosa monohidrato, Polivinilpirrolidona, Dióxido de silicio coloidal, Crospovidona, Estearato de magnesio, Opadry II 85, Oxido de hierro rojo. Cada comprimido placebo contiene: Cellactose, Croscarmelosa sódica, Estearato de Magnesio y Opadry II 85.

Las píldoras anticonceptivas que contienen dos hormonas diferentes, como **SIGNORINA**, se llaman "píldoras combinadas". El Estradiol, el estrógeno de **SIGNORINA**, es idéntico a la hormona producida por los ovarios de la mujer durante un ciclo menstrual. El acetato de Nomegestrol, el progestágeno de **SIGNORINA**, deriva de la progesterona, una hormona, que es producida por los ovarios durante el ciclo menstrual.

SIGNORINA se comercializa en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos activos de color rosa y 4 comprimidos placebo de color blanco).

2. **¿Para qué se usa SIGNORINA?**

SIGNORINA es un medicamento en forma de comprimidos que se usa para inhibir la ovulación y en consecuencia actúa como anticonceptivo evitando el embarazo.

3. **¿Cuándo no debería tomar SIGNORINA o qué debo tener en cuenta antes de tomar el medicamento?**

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

En este prospecto se describen varias situaciones en las que usted deberá dejar de tomar la píldora o en las que la fiabilidad de la píldora puede estar reducida. En tales situaciones, usted no deberá tener relaciones sexuales o deberá tomar adicionalmente precauciones anticonceptivas sin hormonas, por ejemplo, el uso de un preservativo o de otro método de barrera (diafragma).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

NO tome SIGNORINA:

- Si es alérgica al Estradiol, al acetato de Nomegestrol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento **(ATENCIÓN: este producto contiene LACTOSA),**
- Si usted tiene (o ha tenido alguna vez) un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo (trombosis venosa) de las piernas, los pulmones (embolia pulmonar) u otros órganos,
- Si ha sufrido alguna vez un ataque al corazón o una trombosis cerebral,
- Si padece (o ha padecido alguna vez) una afección que puede ser un primer signo de un infarto de miocardio (por ejemplo, angina de pecho, que causa un dolor intenso de tórax) o un accidente cerebro-vascular (por ejemplo, un ataque isquémico transitorio).
- Si sufre (o ha sufrido) un tipo de migraña llamado "migraña con aura",
- Si sufre una enfermedad que puede aumentar el riesgo de un coágulo en las arterias. Esto se aplica a las siguientes enfermedades:

– diabetes con los vasos sanguíneos dañados;
– presión arterial muy elevada;
– concentraciones muy altas de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos).

- Si sufre un trastorno que le afecta a la coagulación de la sangre,
- Si sufre (o ha sufrido) una inflamación del páncreas (pancreatitis) relacionada con niveles altos de grasa en la sangre,
- Si sufre (o ha sufrido) una enfermedad grave del hígado y su hígado todavía no funciona normalmente,
- Si sufre (o ha sufrido) un tumor benigno o maligno del hígado,
- Si sufre (o ha sufrido) o puede tener un cáncer de la mama o de los órganos genitales.
- Si sufre cualquier sangrado de la vagina sin causa aparente.
- Si tiene menos de 18 años. Es importante que sepa que el medicamento no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años y por lo tanto no hay información respecto de su seguridad y eficacia anticonceptiva.

Si cualquiera de las condiciones nombradas anteriormente aparece por primera vez mientras toma **SIGNORINA**, deje de tomar el anticoncepitvo inmediatamente, consulte a su médico y no olvide utilizar un método

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anticonceptivo no hormonal (ejemplo: preservativo, diafragma).
Es importante que tenga en cuenta que algunas situaciones pueden aumentar el riesgo de reacciones secundarias a la toma de anticonceptivos. Por lo tanto es importante que usted antes de tomar cualquier anticonceptivo consulte con su médico:

- Si tiene el hábito de fumar,
- Si padece diabetes mellitus,
- Si tiene sobrepeso u obesidad,
- Si tiene hipertensión arterial,
- Si tiene problemas de las válvulas del corazón o determinadas arritmias,
- Si padece o ha tenido Inflamación de venas (flebitis),
- Si tiene várices,
- Si tiene problemas de coagulación,
- Si sufre de epilepsia .
- Si tiene antecedentes de cáncer de mama,
- Si tiene enfermedades del hígado o la vesícula biliar,
- Si padece depresión,
- Si sufre la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria crónica),
- Si padece lupus eritematoso sistémico (una enfermedad que afecta a su sistema natural de defensa inmunológica),
- Si padece o tuvo síndrome urémico hemolítico (un trastorno de la coagulación de la sangre que causa insuficiencia renal),
- Si sufre anemia de células falciformes (una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos),
- Si sufre (o ha sufrido alguna vez) cloasma (manchas pigmentadas marrón-dorado, llamados "manchas del embarazo", sobre todo en la cara). En ese caso, evite una exposición excesiva al sol o a la luz ultravioleta.
- Si necesita una operación o si está acostada durante un tiempo prolongado (el reposo prolongado puede favorecer la formación de coágulos).

IMPORTANTE:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente ò podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas.
Asimismo, informe a cualquier otro médico o dentista que le recete otro

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

medicamento (o al farmacéutico que le dispensa el medicamento) de que usted toma anticoncepitvos. Ellos pueden decirle si usted tiene que tomar alguna otra precaución anticonceptiva adicional (método de barrera) y, si es así, durante cuánto tiempo.

• Hay medicamentos que pueden hacer que **SIGNORINA** sea menos eficaz en la prevención del embarazo o pueden causar un sangrado inesperado. Estos incluyen medicamentos para tratar las siguientes enfermedades:

– epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, oxocarbacepina, topiramato, felbamato);

– tuberculosis (por ejemplo, la rifampicina);

– infección por el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir, efavirenz);

– otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, griseofulvina);

– presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (bosentán).

• La planta medicinal llamada hipérico o hierba de San Juan también puede hacer que SIGNORINA deje de funcionar correctamente. Si desea usar productos a base de plantas que contienen hipérico mientras está usando **SIGNORINA**, debe consultarlo antes con su médico.

• Algunos medicamentos pueden aumentar los niveles de los principios activos de **SIGNORIN**A en la sangre. La eficacia de la píldora se mantiene, pero informe a su médico en el caso de que esté usando medicamentos antimicóticos (para combatir los hongos) que contienen ketoconazol.

• **SIGNORINA** también puede interferir con la función de otros medicamentos, como el antiepiléptico llamado lamotrigina.

• Si usted ha suspendido recientemente el uso de **SIGNORINA** no utilice métodos alternativos de control de la natalidad tales como el método del ritmo o de la temperatura; es posible que estos métodos no sean confiables porque la píldora altera los cambios habituales de temperatura y las características del moco cervicouterino que ocurren durante el ciclo menstrual.

Embarazo y lactancia

Las mujeres que están embarazadas o que creen que pueden estarlo **NO** deben usar **SIGNORINA**. Si se queda embaraza mientras usa el anticonceptivo, debe dejar de tomarlo y contactar con su médico inmediatamente.

NO se recomienda el uso de **SIGNORINA** durante la lactancia. Si desea usar la píldora mientras está amamantando, consulte a su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

4. **¿Cómo debo tomar SIGNORINA?**

Usted debe tomar un comprimido por día durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos ROSAS activos, seguidos de 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 la metrorragia de privación (sangrado). La metrorragia de privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido rosa y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Tome un comprimido cada día, aproximadamente a la misma hora, con un poco de agua.

Inicio de la primer caja de SIGNORINA:

- Si no ha usado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior empiece a tomar **SIGNORINA** el primer día de su ciclo (es decir, el primer día de su menstruación). **SIGNORINA** actuará inmediatamente. No tiene que usar un método anticonceptivo adicional.

- Si cambia desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldora combinada, anillo vaginal o parche transdérmico) puede empezar a tomar **SIGNORINA** el día después de haber tomado el último comprimido del blister de píldoras actual (esto significa que no hay interrupción en la toma de los comprimidos). Si el blister de píldoras actual también contiene comprimidos inactivos (de placebo), puede empezar con **SIGNORINA** el día después de que tome el último comprimido activo (si no está seguro de cuál es, pregunte a su médico o al farmacéutico). También puede empezar más tarde, pero nunca después del día siguiente a la interrupción de la toma de las píldoras que está tomando ahora (o el día después del último comprimido inactivo de su píldora actual). En caso de que use un anillo vaginal o un parche transdérmico, lo mejor es que empiece a usar **SIGNORINA** el día que se quite el anillo o el parche. También puede empezar, a más tardar, el día que hubiera empezado a usar el siguiente anillo o parche.

  Si sigue estas instrucciones, no es necesario que use un método anticonceptivo adicional.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

- Si cambia desde una píldora que sólo contiene progestágeno (mini píldora) puede dejar de tomar la mini píldora cualquier día y empezar a tomar **SIGNORINA** al día siguiente. Pero si tiene relaciones sexuales, asegúrese de usar también un método anticonceptivo de barrera durante los siete primeros días que esté tomando **SIGNORINA**.

- Si cambia desde un inyectable que sólo contiene progestágeno, implante o sistema intrauterino medicado con hormona empiece a usar **SIGNORINA** cuando le toque la siguiente inyección o el día en que le quiten el implante o sistema intrauterino. Pero si tiene relaciones sexuales, asegúrese de usar también un método anticonceptivo de barrera durante los siete primeros días.

- Si desea iniciar la toma luego del parto puede empezar a tomar **SIGNORINA** entre 21 y 28 días después de dar a luz. Si comienza después del día 28, debe usar también un método anticonceptivo de barrera durante los siete primeros días que use **SIGNORINA**. Si, después de dar a luz, ha tenido relaciones sexuales antes de empezar a tomar **SIGNORINA**, asegúrese de que no está embarazada o espere hasta la siguiente menstruación. Si no está segura de cuándo debe empezar, consulte a su médico.

- Después de un aborto espontáneo siga los consejos de su médico antes de iniciar la toma de anticonceptivos.

Cómo proceder en caso de olvido del comprimido

El siguiente consejo sólo se refiere a los comprimidos ROSAS activos que ha olvidado tomar.

• Si han pasado menos de 12 horas desde la hora en que olvidó tomar un comprimido, la fiabilidad de la píldora se mantiene. Tome el comprimido apenas lo recuerde y, luego, tome los siguientes comprimidos a la hora habitual.

• Si han pasado más de 12 horas desde la hora en que olvidó tomar el comprimido, la fiabilidad de la píldora puede estar reducida. Cuantos más comprimidos consecutivos haya olvidado, mayor es el riesgo de que la eficacia anticonceptiva esté reducida. Hay un riesgo especialmente alto de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

quedar embarazada si se olvida de tomar comprimidos ROSAS activos del comienzo o del final del blister. Por lo tanto, debería seguir las siguientes instrucciones.

Día 1 a 7 de la toma de los comprimidos ROSAS activos.

Tome el último comprimido ROSA activo que olvidó tomar apenas lo recuerde (aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez) y tome el siguiente comprimido a la hora habitual. Sin embargo, use un método de barrera, como medida de precaución adicional, durante los próximos siete días.

Si ha tenido relaciones sexuales en la semana anterior a su olvido de tomar los comprimidos, existe la posibilidad de quedar embarazada. Consulte inmediatamente a su médico.

Día 8 a 17 de la toma de los comprimidos ROSAS activos.

Tome el último comprimido que olvidó tomar apenas lo recuerde (aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez) y tome los siguientes comprimidos a la hora habitual. La protección contra el embarazo no está disminuida, y no tiene que adoptar más precauciones adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar más de un comprimido, deberá adoptar más precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24 de la toma de los comprimidos ROSAS activos.

Hay un riesgo especialmente alto de quedar embarazada si se olvida de tomar comprimidos ROSAS activos cerca del intervalo de los comprimidos BLANCOS de placebo.

Se pueden seguir dos opciones:

Primera opción:

Tome el último comprimido ROSA activo que olvidó tomar, apenas lo recuerde (aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez) y tome los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Comience el siguiente blister apenas se terminen los comprimidos ROSAS activos del blister actual, es decir, sáltese los comprimidos BLANCOS de placebo. Tal vez no tenga su menstruación hasta que tome los comprimidos BLANCOS de placebo al final del segundo blister, pero puede tener oligometrorragia (gotas o manchas de sangre) o metrorragia intermenstrual (sangrado entre dos reglas) mientras toma los comprimidos ROSAS activos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Segunda opción:
Deje de tomar inmediatamente el comprimido ROSA activo y vaya directamente al intervalo de comprimidos BLANCOS de placebo. Al final de este intervalo, empiece con el siguiente blister.

Si no puede recordar cuántos comprimidos ROSAS activos se ha olvidado de tomar, siga la primera opción, use un método de barrera como medida de precaución durante los siguientes siete días, y consulte a su médico.
Si ha olvidado tomar comprimidos ROSAS activos de un blister y no tiene la menstruación mensual esperada mientras toma los comprimidos BLANCOS de placebo del mismo blister, tal vez esté embarazada. Consulte a su médico antes de empezar el siguiente blister.

Si olvidó los comprimidos BLANCOS de placebo:
Los cuatro últimos comprimidos BLANCOS de la cuarta fila son comprimidos de placebo que no contienen principios activos. Si ha olvidado tomar uno de estos comprimidos, la fiabilidad anticonceptiva se mantiene. Tire el (los) comprimido(s) BLANCOS y siga tomando los comprimidos de un nuevo blister sin interrupción.

Otras situaciones importantes a tener en cuenta si toma SIGNORINA:
Si vomita o tiene diarrea intensa
Si vomita en las tres o cuatro horas siguientes a la hora en que tomó un comprimido ROSA activo, o si tiene diarrea intensa, tal vez los principios activos de su comprimido no se hayan absorbido completamente en el organismo. Esta situación es parecida a si se olvida de tomar un comprimido ROSA activo. Después de vomitar o de tener diarrea, debe tomar, lo antes posible, un comprimido ROSA activo. Si es posible, tómelo en las 12 horas siguientes a la hora en que toma normalmente la píldora. Si esto no es posible o si han transcurrido 12 horas, deberá seguir la recomendación ya descripta.
Los comprimidos BLANCOS son de placebo y no contienen principios activos. Si vomita o si tiene diarrea intensa en las tres a cuatro horas siguientes a la hora en que tomó un comprimido blanco, la fiabilidad del anticonceptivo se mantiene.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si tiene sangrado inesperado

Con todas las píldoras combinadas, durante los primeros meses, puede tener algo de sangrado vaginal irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual) entre las menstruaciones. Tal vez tenga que usar una toallita para protección sanitaria, pero siga tomando los comprimidos como siempre. El sangrado vaginal irregular se interrumpe generalmente una vez que el organismo se ha ajustado a la píldora (generalmente, después de unos tres meses). Si el sangrado continúa, se hace abundante o comienza de nuevo, consulte a su médico.

Si ha dejado de tener una o más menstruaciones

En estudios clínicos se ha observado que es posible que, en ocasiones, la mujer no tenga la menstruación mensual regular después del día 24.

• Si ha tomado correctamente todos los comprimidos, no ha sufrido vómitos o diarrea intensa, y no ha tomado ningún otro medicamento, entonces es muy poco probable que esté embarazada. Siga tomando el anticonceptivo de la manera habitual.

• Si no ha tomado correctamente los comprimidos o si la menstruación esperada falta dos veces consecutivas, usted puede estar embarazada. Contacte inmediatamente a su médico. No comience el siguiente blister de SIGNORINA hasta que el médico haya comprobado que no está embarazada.

5. ¿Cuándo debo dejar de tomar SIGNORINA?

Usted puede dejar de tomar **SIGNORINA** cuando desee buscar un embarazo o cuando no desee continuar con el anticonceptivo o cuando desee cambiarlo por otro tipo de anticonceptivo, pero siempre consulte con su médico.

Si usted queda embarazada debe interrumpir la toma de SIGNORINA y consultar a la brevedad con su médico.

También es importante que deje de tomar el medicamento si usted nota o le parece que el medicamento le está produciendo alguna cosa rara o molestia. Consulte inmediatamente con su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

6. **¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de SIGNORINA?**

Las reacciones secundarias o cosas no deseadas más frecuentes que le pueden pasar luego de la ingesta de **SIGNORINA** son: acné; cambios en la menstruación (por ejemplo, ausencia o irregularidad); disminución del deseo sexual, depresión o estado de ánimo depresivo, cambios de humor; dolor de cabeza o migraña; náuseas; dolor de las mamas, dolor pélvico; aumento de peso, irritabilidad, trastornos del hígado, manchas en la piel de la cara, alteraciones de la vesícula biliar, sequedad de piel y mucosas (ojos, boca), etc.

Contacte con su médico lo antes posible:

- Si observa algún cambio en su salud, que afecte especialmente a cualquiera de los elementos mencionados en este prospecto (no olvide los cambios en la salud de su familia inmediata).
- Si nota un bulto en el pecho.
- Si presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta, y/o dificultad para deglutir, o ronchas, acompañadas de dificultad para respirar.
- Si va a usar otros medicamentos (ver Uso con otros medicamentos).
- Si va a estar inmovilizada o va a someterse a una intervención quirúrgica (informe a su médico por lo menos con cuatro semanas de antelación).
- Si presenta un sangrado vaginal no habitual y abundante.
- Si ha olvidado tomar dos comprimidos o más en la primera semana del blister y ha tenido relaciones sexuales en los siete días anteriores (ver olvido de la toma).
- Si usted padece una diarrea intensa.
- Si deja de tener la menstruación y sospecha que está embarazada (no comience el siguiente blister hasta que el médico se lo diga).

Problemas de coagulación:

Aunque con poca frecuencia, el uso de anticonceptivos puede ocasionar la formación de coágulos sanguíneos en piernas o pulmón que en algunos casos pueden poner en riesgo la vida de la persona. Es importante que tenga en cuenta los síntomas o señales de esta situación y consulte

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inmediatamente con su médico o un servicio de urgencias médicas.

Coágulos de sangre en una vena

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

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

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

- al aumentar la edad;
- si uno de sus familiares próximos ha sufrido un coágulo de sangre en la pierna, los pulmones o en otro órgano cuando era joven;
- si tiene exceso de peso;
- si debe someterse a una operación, si está acostada durante un tiempo prolongado debido a una lesión o enfermedad o si tiene la pierna enyesada.

Si esto es su caso, es importante que informe a su médico de que está usando anticonceptivos, ya que puede que tenga que interrumpir el tratamiento. Tal vez el médico le aconseje que deje de usar el anticonceptivo hormonal varias semanas antes de la intervención quirúrgica o mientras está menos móvil. El médico también le dirá cuándo puede empezar a usar de nuevo el anticoncepitvo cuando deje de estar acostada.

Coágulos de sangre en una arteria

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

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

El riesgo aumenta:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• al aumentar la edad;
• **si usted fuma; si toma un anticonceptivo hormonal como SIGNORINA, se le aconseja que deje de fumar, especialmente si tiene más de 35 años;**
• si tiene exceso de peso;
• si tiene la presión arterial elevada;
• si uno de sus familiares próximos ha sufrido un ataque al corazón o una trombosis cerebral cuando era joven;
• si tiene un nivel alto de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos);
• si sufre migrañas;
• si tiene algún problema del corazón (trastorno valvular, un trastorno del ritmo cardíaco).

Síntomas de los coágulos de sangre:
Deje de tomar los comprimidos y consulte inmediatamente a su médico si nota los posibles signos de un coágulo de sangre, por ejemplo:
• una tos no habitual y repentina,
• un dolor intenso en el pecho, que puede llegar al brazo izquierdo,
• dificultad para respirar,
• cualquier dolor de cabeza no habitual, intenso o de larga duración, o un empeoramiento de la migraña,
• una pérdida parcial o completa de la visión o visión doble,
• dificultad para hablar o para articular las palabras,
• cambios súbitos en la audición, el olfato o el gusto,
• mareos o desvanecimientos,
• debilidad o entumecimiento en cualquier parte de su cuerpo,
• dolor intenso en el abdomen,
• dolor intenso o hinchazón cualquiera de las piernas.

Después de un coágulo de sangre, la recuperación no siempre es completa. Raramente, pueden producirse discapacidades graves permanentes o incluso el coágulo de sangre puede ser mortal.
Directamente después de dar a luz, las mujeres tienen un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre; por esta razón, debe preguntarle al médico cuánto tiempo después de un parto puede empezar a tomar una píldora combinada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cáncer

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

Es importante que se revise con regularidad los pechos y que consulte a su médico si nota algún bulto. También deberá informar a su médico si un familiar cercano sufre o ha sufrido alguna vez cáncer de mama.

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

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

Análisis de laboratorio

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

7. ¿Cómo debo guardar o almacenar SIGNORINA?

El medicamento no requiere de condiciones especiales de guardado o almacenado pero se recomienda un lugar fresco (menos de 30 grados) y seco lejos del alcance de los niños.

Recuerde que este medicamento no puede ser usado luego de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento del envase hace referencia al último día del mes de vencimiento y sólo hasta ése día se puede consumir el medicamento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

8. **¿Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?**

En cualquiera de los casos debe consultar inmediatemamente con su médico o dirigirse a alguno de los centros especializados en el manejo de intoxicaciones que se mencionan a continuación:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247,
Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.
Hospital Fernández: (011) 4801-5555.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Signorina y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de acetato de Nomegestrol en mujeres, sin 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 mujeres jóvenes, hemorragia vaginal leve.

No hay antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

- **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
- **Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.**
- **Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.**
- **No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.**
- **Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.
Certificado N° .....
Director Técnico: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéu
CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Bu
Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505
.craveri.com.ar **e-mail:** info@craveri.com.ar

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

VENTRICE Claudia Andrea
Apoderada y Co-Directora Técnica
CRAVERI SAIC
30-50351776-7

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

SIGNORINA

ESTRADIOL (HEMIHIDRATO) 1,5 mg-ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido rosa activo contiene:
Acetato de Nomegestrol .....2,50 mg
Estradiol (como hemihidrato) .....1,50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 71,31 mg, Polivinilpirrolidona 2,40 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,24 mg, Crospovidona 1,60 mg, Estearato de magnesio 0,40 mg, Opadry II 85 2,50 mg, Óxido de hierro rojo 0,025 mg.

Cada comprimido blanco placebo contiene:
Excipientes: Cellactose 76,85 mg, Croscarmelosa sódica 2,325 mg, Estearato de magnesio 0,825 mg, Opadry II 85 2,00 mg.

Código ATC: G03AA14

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Anovulatorio.

INDICACIONES
Anticoncepción oral.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Farmacodinámia:
El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrógena moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, andrógena, glucocorticoide o mineralocorticoide.
El estrógeno que contiene Signorina es 17β-estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17β-estradiol humano endógeno.
El efecto anticonceptivo de Signorina se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.
Población pediátrica: no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Farmacocinética:

Acetato de nomegestrol

Absorción: El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente. Se alcanzan unas 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 litros.

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 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 vida media de eliminación (t1/2) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la vida media 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 unas 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.

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 aproximadamente del 1 al 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 diversas 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una vida media de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de 3,6 ± 1,5 h, 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 6 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: No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. No se sabe si la cantidad de estradiol en Signorina es suficiente para mantener niveles adecuados de estradiol en adolescentes, especialmente para la conformación de masa ósea.

Pacientes con insuficiencia renal: No se realizó ningún estudio específico para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Signorina. No hay suficiente información sobre la influencia que la disminución de la función renal podría tener sobre las concentraciones de la medicación.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se realizó ningún estudio específico para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre las propiedades farmacocinéticas de Signorina. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroides sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática. Se recomienda evaluar el grado de función hepática antes y durante el tratamiento con Signorina.

Grupos étnicos: no se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en diferentes grupos étnicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Posología:
Se debe tomar un comprimido por día durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos rosas activos, seguidos de 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 la metrorragia de privación (sangrado). La metrorragia de privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido rosa y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Uso del medicamentos en Poblaciones especiales:
Población pediátrica: no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia anticonceptiva de Signorina en adolescentes menores de 18 años.
Disfunción renal: Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que en esta población se halle alterada la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.
Disfunción hepática: No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroides podría estar

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Signorina en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no se encuentren en el rango promedio de normalidad.

Forma de administración:

Signorina debe ser utilizado únicamente por vía oral.

Cómo tomar Signorina:

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan pegatinas marcadas con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir la pegatina que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blister.

Cómo empezar a tomar Signorina:

a) Si no se han utilizado 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 la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales (ejemplo: uso de preservativo o diafragma).

b) Si se desea hacer un cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico): se debería empezar a tomar Signorina 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 del AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Signorina preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

c) Si desea hacer un cambio de un método sólo con progestágeno (mini píldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino o de un tratamiento hormonal inyectable: La mujer puede cambiar cualquier día de la mini píldora y Signorina debe empezarse al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Signorina debe comenzar a tomarse en el día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, Signorina debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera (diafragma o preservativo) hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos rosas activos durante siete días.

d) Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre: Signorina puede comenzar a tomarse inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

e) Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre: Se debe recomendar a la mujer 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 aconsejársele que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido rosa activo.

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 mujer debe esperar a tener su primera menstruación.

f) *Para las mujeres que están lactando:* se aconseja utilizar otro método anticonceptivo alternativo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

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

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

b) 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 rosa 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.

Olvido de toma entre el día 1 a 7

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

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

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

Olvido de toma entre el día 8 a 17

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

Siempre que la mujer 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 mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

Olvido de toma entre el día 18 a 24

El riesgo de disminución de la capacidad anticonceptiva 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 mujer 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. Se 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 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual y tome los comprimidos de placebo durante cuatro días. Luego debe continuar con el siguiente envase blister.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de 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 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. Ver "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido".

Si la mujer 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 mujer debe continuar con otro envase blister de Signorina 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 Signorina después de haber tomado todos los comprimidos blancos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase tomando menos de cuatro comprimidos blancos de placebo. Cuanto más breve el intervalo de toma de placebo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de 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 como Signorina no deben 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 17β-estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Signorina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

En caso de que cualquiera de las siguientes afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Signorina **se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Signorina.
- 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 como por ejemplo: diabetes mellitus con síntomas vasculares; hipertensión severa; dislipoproteinemia severa.
- 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

El uso de Signorina debe evaluarse en función de la clínica y antecedentes de cada mujer en particular. Es muy importante que si alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación están presentes se evalúen concientemente las ventajas y desventajas que el uso de Signorina puede tener para la paciente.

En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Signorina.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. *Signorina* contiene 17β-estradiol.

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

Trastornos circulatorios:

- El uso de cualquier AOC (incluido Signorina) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV). El aumento de riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un AOC por primera vez.
- 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 etinilestradiol) 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 Signorina 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 (visión doble); habla dificultosa o afasia; vértigo; síncope con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; dolor abdominal intenso.
- 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 la removilización completa. Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.
  - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m2).
- 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 muy especialmente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.
  - Con la dislipoproteinemia.
  - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m2).
  - Con la hipertensión.
  - Con la migraña.
  - Con las cardiopatías valvulares.
  - Con la fibrilación auricular.
  - Con los 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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 (ver "Embarazo y lactancia").
- 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 Signorina.
- Se debe advertir muy especialmente 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. Es importante tener presente que de ser necesaria una terapia con anticoagulantes se debe implementar un método anticonceptivo alternativo debido a la potencial 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 AOC perse o se deriva de efectos de otros elementos confundidores tales como el comportamiento sexual u otros factores como presencia del virus del papiloma humano (VPH). No se dispone al momento de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las mujeres que han usado Signorina.
- 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 17β-estradiol.
- En un meta análisis 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 intra abdominales 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 intra abdominal.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otras patologías:

- 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 mujer 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Disminución de la eficacia:

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos de acuerdo con el esquema posológico recomendado, en presencia de trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos o el uso de medicamentos concomitantes que puedan afectar potencialmente el metabolismo de Signorina.

Control del ciclo:

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

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

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

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

Población pediátrica:

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. No se sabe si la cantidad de estradiol en Signorina es suficiente para mantener niveles adecuados de estradiol en adolescentes, especialmente para la conformación de masa ósea.

PRECAUCIONES

Este producto contiene LACTOSA en su formulación.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Signorina: 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, pueden 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,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

oxcarbazepina, 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 el metabolismo hepático.
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 Signorina; sin embargo, se realizaron dos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el $AUC_{0-\infty}$ del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el $AUC_{0-tlast}$ del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del $AUC_{0-\infty}$ (115%) del acetato de nomegestrol. Los cambios observados no tuvieron relevancia clínica. Es esperable obtener similares resultados en las mujeres en edad fértil.

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.

Efectos de Signorina sobre otros medicamentos: los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse especial atención a la interacción con la 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. También se observan alteraciones en los niveles plasmáticos de algunas proteínas como, por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lípido/lípido proteína. Se ha descripto también modificación en los parámetros del metabolismo de los glúcidos y los valores de coagulación y fibrinólisis. En general todos los cambios se han mantenido dentro de los límites de la normalidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo: Signorina no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se toma Signorina, 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 no mostraron que la exposición a Signorina haya tenido efectos adversos sobre el feto o el recién nacido.
En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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: Signorina 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 Signorina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en las mujeres que usan otros AOC no se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y se espera un resultado similar con Signorina.
Insuficiencia renal y hepática:
Se debe administrar Signorina con precaución en ambas poblaciones luego de una completa anamnesis de la paciente. Es posible que la insuficiencia hepática tenga efectos sobre el metabolismo de Signorina. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS
A continuación se mencionan las reacciones adversas observadas con el uso de Signorina en los estudios llevados a cabo con el medicamento. Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a 1/1.000).

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 ó 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: colelitiasis, colecistitis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuente: acné,

Poco frecuentes: hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea,

Raras: cloasma, hipertricosis.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: sensación de pesadez.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy frecuentes: metrorragia de privación anormal,

Frecuentes: 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.

Trastornos generales:

Poco frecuentes: irritabilidad, edema,

Raras: hambre.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: aumento del peso,

Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas.

Otras: existen muchas otras reacciones adversas en mujeres que usan anticonceptivos orales compuestos con etinilestradiol y ya fueron desarrolladas en los ítems Advertencias y Precauciones. No hay suficiente evidencia para descartar que alguna de ellas pueda presentarse en anticonceptivos compuestos conteniendo estradiol, tal el caso de Signorina. Es importante tener en cuenta esta posibilidad y acudir a la consulta médica a la brevedad.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han mostrado que el medicamento tiene los 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 terapéutica de Signorina. 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Signorina y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de acetato de nomegestrol en mujeres, sin 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 mujeres jóvenes, hemorragia vaginal leve.

No hay antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescripta, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.
Hospital Fernández: (011) 4801-5555.
Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos rosas activos y 4 comprimidos blancos placebos).

RECORDATORIO PARA EL PACIENTE:

- **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su uso personal. No lo recomiende a otras personas que no hayan previamente solicitado el consejo médico adecuado.
- Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.
- No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.
- Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.
Certificado N° .....
Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.
CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505
www.craveri.com.ar
e-mail: info@craveri.com.ar

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

VENTRICE Claudia Andrea
Apoderada y Co-Directora Técnica
CRAVERI SAIC
30-50351776-7

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CRAVERI

PROYECTO DE RÓTULO – Envase Primario

(Aluminio)

SIGNORINA

ESTRADIOL (HEMIHIDRATO) 1,5 mg-
ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 mg

28 Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta - Industria argentina
Lote: Vencimiento:

CRAVERI

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

VENTRICE Claudia Andrea
Apoderada y Co-Directora Técnica
CRAVERI SAIC
30-50351776-7

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

VENTRICE Claudia Andrea
Apoderada y Co-Directora Técnica
CRAVERI SAIC
30-50351776-7

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CRAVERI

PROYECTO DE RÓTULO

SIGNORINA

ESTRADIOL (HEMIHIDRATO) 1,5 mg-ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido rosa activo contiene:

Acetato de Nomegestrol .....2,50 mg
Estradiol (como hemihidrato) .....1,50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Polivinilpirrolidona, Dióxido de silicio coloidal, Crospovidona, Estearato de magnesio, Opadry II 85, Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido blanco placebo contiene:
Excipientes: Cellactose, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II 85.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda, consultar a su médico y/o farmacéutico.

Contenido: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos rosas activos y 4 comprimidos blancos placebos).

Lote N°: ..... Vencimiento: .....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° xxxxx

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 • (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

Director Técnico: Eduardo D. Rodríguez. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar • info@craveri.com.ar

firma digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

firma digital

VENTRICE Claudia Andrea
Apoderada y Co-Directora Técnica
CRAVERI SAIC
30-50351776-7

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 05 DE MARZO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 1452

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57384

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: CRAVERI SAIC

Nº de Legajo de la empresa: 5237

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SIGNORINA

Nombre Genérico (IFA/s): NOMEGESTROL ACETATO - ESTRADIOL

Concentración: 2,50 mg - 1,50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
NOMEGESTROL ACETATO 2,50 mg - ESTRADIOL 1,50 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 71,31 mg NÚCLEO
POLIVINILPIRROLIDONA 2,4 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,24 mg NÚCLEO
CROSPOVIDONA 1,6 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,4 mg NÚCLEO
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,025 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,625 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,37 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,505 mg CUBIERTA 1

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) PLACEBO
SIN IFA

Excipiente (s) PLACEBO
CELLACTOSE 76,85 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 2,325 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,825 mg NÚCLEO
ALCOHOL POLIVINILICO 0,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,5 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,296 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,404 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSAS ACTIVOS

4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS PLACEBOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER

1 PROSPECTO

1 CALENDARIO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 ºC hasta 30 ºC

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G03AA14

Clasificación farmacológica: HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Anticoncepción oral

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRAVERI S.A.I.C	7146/08	TEODORO VILARDEBO 2839/45/55/65	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - -	REPÚBLICA ARGENTINA
CRAVERI S.A.I.C 1	7146/08	ARENGREEN 830 - 3º PISO	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - -	REPÚBLICA ARGENTINA
CRAVERI S.A.I.C 2 - PLACEBO	7146/08	ARENGREEN 830 - 1º PISO	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - -	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRAVERI S.A.I.C	7146/08	TEODORO VILARDEBO 2839/45/55/65	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - -	REPÚBLICA ARGENTINA
CRAVERI S.A.I.C 1	7146/08	ARENGREEN 830 - 3º PISO	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - -	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRAVERI S.A.I.C	7146/08	TEODORO VILARDEBO 2839/45/55/65	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - -	REPÚBLICA ARGENTINA
CRAVERI S.A.I.C 1	7146/08	ARENGREEN 830 - 3º PISO	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - -	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000004-14-1

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -