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

DISPOSICIÓN Nº 3019

BUENOS AIRES, 21 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019781-12-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BERNABO S.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 registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, 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).

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 transcriptos 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 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 KALA y nombre/s genérico/s ETINILESTRADIOL - DROSPIRENONA - LEVOMEFOLATO CALCICO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS BERNABO S.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 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:1-0047-0000-019781-12-3

DISPOSICIÓN Nº: 3019

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3019

Nombre comercial: KALA

Nombre/s genérico/s: ETINILESTRADIOL - DROSPIRENONA - LEVOMEFOLATO CALCICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - TRES ARROYOS 329 UF 43, PARQUE INDUSTRIAL LA CANTRABRICA, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - TERRADA 2346, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KALA Folic.

Clasificación ATC: G03FA17.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción. Aporte de folatos en mujeres

que eligen utilizar un anticonceptivo oral y disminuir el riesgo de defectos del tubo neural en caso de querer concebir en forma inmediata o cercana a la suspensión de la anticoncepción oral.

Concentración/es: 30 mcg de ETINILESTRADIOL, 3 mg de DROSPIRENONA, 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO ROSA CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 30 mcg, DROSPIRENONA 3 mg, LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.7 mg, HIPROMELOSA 3 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA/POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 1 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA /TRIACETINA/DIOXIDO DE TITANIO/LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, OXIDO DE HIERRO ROJO 14.1 mcg, DIOXIDO DE TITANIO 12.36 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg.

CADA COMPRIMIDO BLANCO CONTIENE:

Genérico/s: LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 800 mcg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

/TRIACETINA /DIOXIDO DE TITANIO /LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, CELLACTOSA C.S.P. 82.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER CALENDARIO CON 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR ROSA Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER CALENDARIO CON 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR ROSA Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. CONSERVAR EN LUGAR SECO. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KALA MD 24 folic.

Clasificación ATC: G03FA17.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción. Tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM), manifestado como depresión, ansiedad, labilidad afectiva, ira o irritabilidad y signos físicos como cefalea, hipersensibilidad mamaria, dolor articular o muscular, distensión abdominal y aumento de peso. Este conjunto de síntomas se manifiesta por perdida de interés en las actividades rutinarias, falta de energía, trastornos del apetito y del sueño. Tratamiento del acné moderado en mujeres a partir de los 14 años de edad si la paciente desea utilizar un anticonceptivo oral y no tengan contraindicaciones para su uso. Aporte de folatos en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral y disminuir el riesgo de defectos del tubo neural en caso de querer concebir en forma inmediata o cercana a la suspensión de la anticoncepción oral.

Concentración/es: 20 mcg de ETINILESTRADIOL, 3 mg de DROSPIRENONA, 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 20 mcg, DROSPIRENONA 3 mg, LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.7 mg, HIPROMELOSA 3 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA

SODICA 1 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/TRIACETINA/DIOXIDO DE TITANIO/LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 15.2 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO CONTIENE:

Genérico/s: LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 800 mcg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / TRIACETINA/DIOXIDO DE TITANIO/LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, CELLACTOSA C.S.P. 82.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER CALENDARIO CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR AMARILLO Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER CALENDARIO CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR AMARILLO Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. CONSERVAR EN LUGAR SECO. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 3019

Dr. OTTO A. ORSINGHER
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 3019

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019781-12-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3019, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS BERNABO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KALA

Nombre/s genérico/s: ETINILESTRADIOL - DROSPIRENONA - LEVOMEFOLATO CALCICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - TRES ARROYOS 329 UF 43, PARQUE INDUSTRIAL LA CANTRABRICA, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - TERRADA 2346, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KALA Folic.

Clasificación ATC: G03FA17.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción. Aporte de folatos en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral y disminuir el riesgo de defectos del tubo neural en caso de querer concebir en forma inmediata o cercana a la suspensión de la anticoncepción oral.

Concentración/es: 30 mcg de ETINILESTRADIOL, 3 mg de DROSPIRENONA, 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO ROSA CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 30 mcg, DROSPIRENONA 3 mg, LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.7 mg, HIPROMELOSA 3 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA/POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 1 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA /TRIACETINA/DIOXIDO DE TITANIO/LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, OXIDO DE HIERRO ROJO 14.1 mcg, DIOXIDO DE TITANIO 12.36 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg.

CADA COMPRIMIDO BLANCO CONTIENE:

Genérico/s: LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 800 mcg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA /TRIACETINA /DIOXIDO DE TITANIO /LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, CELLACTOSA C.S.P. 82.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER CALENDARIO CON 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR ROSA Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER CALENDARIO CON 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR ROSA Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. CONSERVAR EN LUGAR SECO. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KALA MD 24 folic.

Clasificación ATC: G03FA17.

Indicación/es autorizada/s: Anticoncepción. Tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM), manifestado como depresión, ansiedad, labilidad afectiva, ira o irritabilidad y signos físicos como cefalea, hipersensibilidad mamaria, dolor articular o muscular, distensión abdominal y aumento de peso. Este conjunto de síntomas se manifiesta por perdida de interés en las actividades rutinarias, falta de energía, trastornos del apetito y del sueño. Tratamiento del acné moderado en mujeres a partir de los 14 años de edad si la paciente desea utilizar un anticonceptivo oral y no tengan contraindicaciones para su uso. Aporte de folatos en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral y disminuir el riesgo de defectos del tubo neural en caso de querer concebir en forma inmediata o cercana a la suspensión de la anticoncepción oral.

Concentración/es: 20 mcg de ETINILESTRADIOL, 3 mg de DROSPIRENONA, 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 20 mcg, DROSPIRENONA 3 mg, LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 9.7 mg, HIPROMELOSA 3 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 1 mg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA/TRIACETINA/DIOXIDO DE TITANIO/LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 15.2 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82.5 mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO CONTIENE:

Genérico/s: LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 800 mcg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8 mg, (HIDROXIPROPILCELULOSA / POLIETILENGLICOL) 1.75 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 800 mcg, (HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / TRIACETINA/DIOXIDO DE TITANIO/LACTOSA) 750 mcg, POLIETILENGLICOL 6000 59 mcg, CELLACTOSA C.S.P. 82.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER CALENDARIO CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR AMARILLO Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 BLISTER

CALENDARIO CON 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS COLOR AMARILLO Y 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS. ENVASES CONTENIENDO 100 Y 500 BLISTER PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC. CONSERVAR EN LUGAR SECO. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BERNABO S.A. el Certificado Nº 57139, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 21 MAY 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3019

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

3019

Rótulos y etiquetas

Industria Argentina

Contenido: 1 blister calendario con 21 comprimidos color rosa y 7 comprimidos blancos.

KALA Folic

DROSPIRENONA

ETINILESTRADIOL

LEVOMEFOLATO CALCICO

Comprimidos Recubiertos

Vencimiento:

Cada comprimido recubierto contiene:

A) Cada comprimido de color rosa contiene :

Drospirenona	3 mg
Etinilestradiol	30 mcg
Levomefolato cálcico (equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Excipientes: (Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol, croscarmellosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/ lactosa/ dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, oxido de hierro rojo, dióxido de titanio, lactosa monohidrato) c.s.p.	82,5 mg

B) Cada comprimido blanco contiene :

Levomefolato cálcico (equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Excipientes: (Almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol, croscarmellosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/lactosa/ dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, cellactosa c.s.p.	82,5 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

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

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

ANMAT FOLIO 105

Director Técnico: Rogelio José CALLEJA. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquimico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Cuidado Femenino

NOTA: Este texto se repite en los envases con 3 blister calendario con 21 comprimidos color rosa y 7 comprimidos blancos. Hospitalarios por 100 y 500 blister.

Elaboración: Terrada 2346, C 1416 ARZ, CABA y Av. J. B. Justo 7669, C1407 FBB, CABA.

Acondicionamiento: Tres Arroyos 329, UF43, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Prov. de Bs. As.

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

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6710
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

3019

A.N.M.A.T. FOLIO 454 MESA DE ENTRADAS

Rótulos y etiquetas

Industria Argentina

Contenido: 1 blister calendario con 24 comprimidos color amarillo y 4 comprimidos blancos.

KALA MD 24 Folic

DROSPIRENONA

ETINILESTRADIOL

LEVOMEFOLATO CALCICO

Comprimidos Recubiertos

Vencimiento:

Cada comprimido recubierto contiene:

A) Cada comprimido de color amarillo contiene :

Drospirenona	3 mg
Etinilestradiol	20 mcg
Levomefolato cálcico (equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Excipientes: (Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol, croscarmellosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/ lactosa/ dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, oxido de hierro amarillo, lactosa monohidrato) c.s.p.	82,5 mg

B) Cada comprimido blanco contiene :

Levomefolato cálcico (equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Excipientes: (Almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol, croscarmellosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/lactosa/ dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, cellactosa c.s.p.	82,5 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

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

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

3019

A.N.M.A.T. FOLIO 455 MESA DE ENTRADAS

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

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Cuidado Femenino

NOTA: Este texto se repite en los envases con 3 blister calendario con 24 comprimidos color amarillo y 4 comprimidos blancos. Hospitalarios por 100 y 500 blister.

Elaboración: Terrada 2346, C 1416 ARZ, CABA y Av. J. B. Justo 7669, C1407 FBB, CABA.

Acondicionamiento: Tres Arroyos 329, UF43, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Prov. de Bs. As.

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6726
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 528 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de prospecto interno

KALA Folic

DROSPIRENONA

ETINILESTRADIOL

LEVOMEFOLATO CALCICO

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Composición:

KALA Folic Comprimidos Recubiertos

A) Cada comprimido de color rosa contiene :

Drospirenona	3 mg
Etinilestradiol	30 mcg
Levomefolato cálcico (equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Celulosa microcristalina	10 mg
Almidón pregelatinizado	9,7 mg
Hipromelosa	3 mg
Hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol	1,75 mg
Croscarmellosa sódica	1 mg
Estearato de magnesio	800 mcg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/ lactosa/ dióxido de titanio	750 mcg
Polietilenglicol 6000	59 mcg
Oxido de hierro rojo	14,1 mcg
Dioxido de titanio	12,36 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82,5 mg

B) Cada comprimido blanco contiene :

Levomefolato cálcico (equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Almidón pregelatinizado	8 mg
Hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol	1,75 mg
Croscarmellosa sódica	800 mcg
Estearato de magnesio	800 mcg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/lactosa/ dióxido de titanio	750 mcg
Polietilenglicol 6000	59 mcg
Cellactosa c.s.p.	82,5 mg

Acción Terapéutica:

Anovulatorio. ATC: G03FA17

Indicaciones:

- Anticoncepción

Dr. VICENTE LUIS FERNANDEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 17952
LABORATORIOS BERNABO S.A

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 529 FIRMA Y ENTRADAS

- Aporte de folatos en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral y disminuir el riesgo de defectos del tubo neural en caso de querer concebir en forma inmediata o cercana a la suspensión de la anticoncepción oral .

Acción farmacológica:

Los AOC inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotrofinas hipofisarias FSH y LH y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además los AOC actúan espesando el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

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

El etinilestradiol es un estrógeno. La drospirenona es un progestágeno y es un análogo de la espironolactona. En dosis terapéuticas no tiene actividad mineralocorticoide. Se ha informado que la drospirenona carece de actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide y que presenta actividad antiandrogénica.

La sal ácida de levomefolato de calcio es igual al L-5-metiltetrahidrofolato natural, que es la sustancia predominante en los alimentos que aportan folatos.

La suplementación con folatos disminuye el riesgo de defectos del tubo neural durante el embarazo. Debido a que la concentración estable en glóbulos rojos demora 120 días en alcanzarse, la suplementación previa a un embarazo debe ser de ese lapso.

Farmacocinética:

Drospirenona-Etinilestradiol

- Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de la drospirenona, de un único comprimido, es de aproximadamente el 76%. La biodisponibilidad absoluta del etinilestradiol es aproximadamente del 40%, como resultado de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas de drospirenona y de etinilestradiol alcanzaron concentraciones máximas dentro de 1-2 horas después de su administración.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 8762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 530 MESA DE ENTRADAS

La farmacocinética de la drospirenona es lineal a la dosis después de la administración de dosis únicas que oscilan entre 1-10 mg

Para el etinilestradiol, se informaron concentraciones en estado de equilibrio durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento. Luego de la administración oral los valores de Cmax y AUC (0-24 hs) de etinilestradiol fueron de 32,8 ng a 45 ng / ml y de 108 a 220 ng.h/ml, respectivamente.

El levomefolato cálcico es estructuralmente idéntico al L-5-metiltetrahidrofolato (L-5-metil-THF), un metabolito de vitamina B9. Se alcanzan concentraciones medias basales de aproximadamente 15 mmol/l en poblaciones sin fortificación alimentaria de folatos en condiciones normales de nutrición. El levomefolato administrado por vía oral se absorbe y se incorpora a las reservas de folatos del organismo. Se alcanzan concentraciones plasmáticas pico de aproximadamente 50 mmol/l, por encima de los valores iniciales, dentro de las 0,5 – 1,5 horas posteriores a la administración de una dosis única por vía oral de 0,451 mg de levomefolato cálcico.

- *Efectos sobre los alimentos:*

La tasa de absorción de la drospirenona y el etinilestradiol luego de la administración única de una formulación similar fue más lenta tras haber ingerido alimentos (alimentos con alto contenido en grasas) con una Cmax sérica que disminuyó aproximadamente un 40% para ambos componentes. No obstante, el grado de absorción de la drospirenona permaneció sin modificaciones, mientras que el grado de absorción del etinilestradiol se redujo aproximadamente un 20% tras haber ingerido alimentos.

No se evaluó el efecto de los alimentos sobre la absorción de levomefolato cálcico.

- *Distribución:*

Las concentraciones séricas de drospirenona y de etinilestradiol disminuyeron en dos fases.

La drospirenona no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) ni a la globulina fijadora de corticosteroides (GFC) pero se une aproximadamente un 97% a otras proteínas séricas. Se informó que el etinilestradiol se fija significativa pero inespecificamente a la albúmina sérica (aproximadamente 98,5%) e induce un aumento en concentraciones séricas tanto de GFHS como GFC. Los efectos inducidos por el etinilestradiol sobre la GFHS y GFC no se vieron afectados por la variación de la posología de drospirenona en un margen de 2 mg a 3 mg.

Los folatos presentan una cinética bifásica con un grupo de recambio rápido y otro lento. El grupo de recambio rápido que probablemente refleje el folato absorbido

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 6744
LABORATORIOS BERNADO S.A

LABORATORIOS BERNADÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 531 MESA DE ENTRADAS

recientemente y concuerda con la semivida terminal de aproximadamente 4-5 horas luego de la administración oral única de 0,451 mg de levonefolato cálcico. EL grupo de recambio lento que refleja el recambio de folato poliglutamato presenta un tiempo de permanencia mayor o igual a 100 días.

- *Metabolismo:*

Se identificaron los dos metabolitos principales de la drospirenona hallados en el plasma humano como la forma ácida de la drospirenona generada por la abertura del anillo de lactona y el 4,5 dihidrodrospirenona-3-sulfato. Se demostró que estos metabolitos no eran farmacológicamente activos. Es metabolizada sólo a un menor grado, principalmente por el citocromo P4503A4 (CYP3A4).

El etinilestradiol se somete a la conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El metabolismo tiene lugar principalmente a través de la hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Éstos están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucorónidos y sulfatos. El Levomefolato cálcico, el L-5-metil-THF es la forma principal de transporte de folato en el plasma.

La incorporación de L-5-metil-THF al metabolismo celular del folato es precedida por la conversión a L-tetrahidrofolato mediante la reacción de la metionina sintetasa antes de conseguir poliglutamilación efectiva y retención tisular.

- *Eliminación:*

Las concentraciones séricas de drospirenona se caracterizan por una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 horas luego de una dosis única o múltiple. La eliminación de drospirenona es casi completa luego de 10 días y las cantidades eliminadas fueron levemente más altas en las heces que en orina. La drospirenona es extensamente metabolizada y sólo se eliminan trazas de drospirenona inalterada en orina y heces. Por lo menos se observaron 20 metabolitos distintos en orina y heces. Aproximadamente el 38-47% de los metabolitos en orina fueron conjugados glucurónidos y sulfatos.

Aproximadamente el 17-20% de los metabolitos se eliminaron en heces, como glucurónidos y sulfatos.

La semivida terminal de eliminación informada del etinilestradiol fue de aproximadamente de 24 horas. El etinilestradiol se excreta con modificaciones en la orina y heces como conjugados glucurónidos y sulfatos, y se somete a la circulación enterohepática.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 6762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 532 MESA DE ENTRADAS

El L-5-metil-THF se elimina del organismo a través de la excreción en orina de folatos intactos y productos catabólicos en las heces, por un proceso cinético bifásico. Una eliminación rápida va seguida a una disminución lenta con una vida media de aproximadamente 100-360 días.

Posología – Modo de administración:

Tomar un comprimido por vía oral todos los días, siempre a la misma hora y en el orden indicado en el blister calendario.

- Cómo tomar KALA Folic:

Tomar un comprimido por vía oral todos los días a la misma hora. Es posible que la tasa de fracaso terapéutico aumente ante el olvido o la toma incorrecta de los comprimidos.

Para alcanzar la máxima eficacia anticonceptiva y para el tratamiento del TDPM, se debe tomar KALA Folic siguiendo las indicaciones. Ante el olvido de una toma, los comprimidos se deberán tomar lo antes posible.

- Cómo comenzar a tomar KALA Folic:

Indicar a la paciente que deberá comenzar a tomar el primer día de su periodo menstrual (*Comienzo en el día 1*) o el primer Domingo posterior al inicio de su menstruación (*Comienzo el día Domingo*).

- Comienzo en el día 1:

Durante el primer ciclo de uso de **KALA Folic** la paciente debe tomar un comprimido color rosa por día, comenzado el Día 1 de su ciclo menstrual (el primer día de su menstruación es el Día uno) y continuar durante 21 días consecutivos, seguidos por los comprimidos blancos desde el día 22 al 28. Se debe tomar **KALA Folic** en el orden indicado en el portablister todos los días a la misma hora. En caso de que la paciente no comience el día 1, la eficacia anticonceptiva comenzará después de los siete días posteriores a la administración del producto. Indique a la paciente que deberá utilizar un anticonceptivo no hormonal como método alternativo durante los primeros 7 días. Se deberá considerar la posibilidad de ovulación y concepción antes de comenzar a tomar el medicamento.

- Comienzo día domingo:

Durante el primer ciclo de uso de **KALA Folic** la paciente debe tomar un comprimido color rosa por día, comenzado el Día Domingo posterior al inicio de su menstruación y continuar durante 21 días consecutivos, seguidos por los comprimidos blancos desde el día 22 al 28. Se debe tomar **KALA Folic** en el orden indicado en el

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 8762
LABORATORIOS BERNADO S.A.

LABORATORIOS BERNADO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 533 FECHA DE ENTRADA

portablister todos los días a la misma hora. Se puede tomar **KALA Folic** independientemente de las comidas. La eficacia anticonceptiva comenzará después de los siete días posteriores a la administración del producto. La paciente deberá utilizar un anticonceptivo no hormonal como método alternativo durante los primeros 7 días. Se deberá considerar la posibilidad de ovulación y concepción antes de comenzar a tomar el medicamento.

La paciente debe comenzar su próximo y siguientes regímenes de 28 días de **KALA Folic** el mismo día de la semana que comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo esquema. Ella deberá comenzar a tomar los comprimidos color rosa el día siguiente luego de la toma del último comprimido blanco que contiene folatos, independientemente de que haya menstruado o no. Cada vez que un ciclo subsiguiente de **KALA Folic** no se inicie al día siguiente de la toma del último comprimido blanco, la paciente deberá utilizar otro método anticonceptivo hasta que haya tomado un comprimido rosa de **KALA Folic** por día durante siete días consecutivos.

- *En caso de reemplazo de otro anticonceptivo oral:*

En caso de reemplazo de otro anticonceptivo oral, se debe comenzar a tomar **KALA Folic** el mismo día que comenzaría a tomar el siguiente envase del anticonceptivo oral previo.

En caso de reemplazo de otro método anticonceptivo que no sea un anticonceptivo oral.

En caso de reemplazo de un parche transdérmico, anillo vaginal o inyección, se debe comenzar a tomar **KALA Folic** el día que correspondería la próxima aplicación del parche, anillo, o inyección. En caso de reemplazo de un dispositivo intrauterino o implante, se debe comenzar a tomar **KALA Folic** el mismo día en que se retira el dispositivo o implante.

Por lo general, la hemorragia por deprivación se presenta después de la toma del último comprimido color rosa. En caso de manchado o hemorragia intermenstrual mientras toma **KALA Folic**, instruya a la paciente para que continúe tomando **KALA Folic** según el régimen descripto anteriormente. Informe a la paciente que este tipo de sangrado generalmente es transitorio o sin importancia; No obstante, en caso de hemorragia persistente y prolongada, la paciente deberá consultar con su médico.

A pesar de que la posibilidad de que se produzca un embarazo es baja si **KALA Folic** se utiliza según las instrucciones, ante la falta de la hemorragia por deprivación, se deberá considerar la posibilidad de embarazo. Si la paciente no

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 534 MESA DE ENTRADAS

cumplió con el esquema posológico prescripto (olvidó toma uno o más comprimidos o comenzó a tomarlos más tarde), considere la posibilidad de embarazo en el momento de la primer falta y tome la medidas diagnósticas adecuadas. Si la paciente cumplió el régimen prescripto y presenta una falta durante dos periodos consecutivos, se deberá descartar el embarazo. Suspenda el uso de **KALA Folic** si se confirma el embarazo.

El riesgo de embarazo aumenta con el olvido de la toma de cada comprimido color rosa. Si la hemorragia intermenstrual se presenta después de haber olvidado tomar los comprimidos, la hemorragia sería transitoria y sin consecuencia alguna. Si la paciente olvida tomar uno o más comprimidos blancos, estará protegida contra el embarazo siempre y cuando comience a tomar un nuevo ciclo de comprimidos color rosa en el día adecuado.

La mujer en el periodo de posparto que no amamanta o tras haber sufrido un aborto espontáneo en el segundo trimestre, puede comenzar a tomar **KALA Folic** a partir de las cuatro semanas posparto debido a que existe un mayor riesgo de tromboembolismo si comienza a utilizarlos antes de ese período. Si la paciente comienza a tomar **KALA Folic** durante el posparto y aún no ha menstruado, evaluar la posibilidad de embarazo e informar acerca del uso de un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado **KALA Folic** durante 7 días consecutivos.

- Conducta a seguir en caso de olvidar tomar el anticonceptivo:

Si olvida tomar 1 comprimido rosa durante la primera semana:

1. Tómelo lo antes posible. Tome el próximo comprimido en el horario habitual. Es probable que tome dos comprimidos en un mismo día.
2. No es necesario utilizar un método anticonceptivo alternativo si mantuvo relaciones sexuales.

Si olvidó tomar 2 comprimidos color rosa seguidos durante la 1er ó 2da semana:

1. Tome los dos comprimidos ni bien lo recuerde y 2 comprimidos al día siguiente. Luego tome un comprimido por día hasta que termine el blister.
2. **Podría quedar embarazada** si ha mantenido relaciones sexuales en los siete días siguientes a comenzar nuevamente a tomar los comprimidos. Deberá utilizar otro método anticonceptivo (como preservativo y espermicida) como método alternativo durante 7 días.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 535 LEGAJO DE ENTRADA

Si olvida tomar 2 comprimidos color rosa seguidos durante la 3ra y 4ta semana:

1. **Si comenzó a tomar los anticonceptivos el día 1:**
   Descarte el resto de los comprimidos del blister y comience un nuevo blister ese mismo día.
   Si comenzó a tomar los anticonceptivos el día domingo:
   Continué tomando un comprimido todos los días hasta el domingo. El domingo, descarte el resto de comprimidos de su blister y comience un nuevo blister ese mismo día.
2. **Podría quedar embarazada** si ha mantenido relaciones sexuales durante los 7 días siguientes de haber comenzado a tomar nuevamente los comprimidos. Deberá utilizar un método anticonceptivo (como el preservativo o espermicida) como método alternativo durante esos 7 días.
3. Es posible que no menstrúe ese mes. **No obstante, si no menstrua durante dos meses seguidos, consulte a su médico debido a la probabilidad de embarazo.**

Si olvida tomar 3 o más comprimidos color rosa seguidos durante cualquier semana:

1. **Si comenzó a tomar los anticonceptivos el día 1:**
   Descarte el resto de los comprimidos del blister y comience un nuevo blister ese mismo día.
2. **Si comenzó a tomar los anticonceptivos el día domingo:**
   Continué tomando un comprimido todos los días hasta el domingo. El domingo, descarte el resto de comprimidos de su blister y comience un nuevo blister ese mismo día.
3. **Podría quedar embarazada** si ha mantenido relaciones sexuales durante los 7 días siguientes de haber comenzado a tomar nuevamente los comprimidos. Deberá utilizar un método anticonceptivo (como el preservativo o espermicida) como método alternativo durante esos 7 días.

Es posible que no menstrúe ese mes. **No obstante, si no menstrua durante dos meses seguidos, consulte a su médico debido a la probabilidad de embarazo.**

Si olvida tomar algunos de los 7 comprimidos blancos durante la semana 4:

Descarte todos los comprimidos que olvidó tomar.

Continúe tomando un comprimido cada día hasta finalizar el blister.

No es necesario utilizar un método anticonceptivo alternativo.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 4767
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 536 FECHA DE ENTRADA

Finalmente, si no está segura de qué conducta seguir con respecto a los comprimidos que olvidó tomar:

Utilice un método anticonceptivo alternativo (como preservativos y espermicidas) cada vez que mantenga relaciones sexuales.

Contáctese con su médico y continúe tomando los comprimidos activos color rosa todos los días, a menos que reciba otra indicación.

- Consejo en caso de trastornos gastrointestinales:

En caso de vómitos o diarrea intensos, es posible que el fármaco no se absorba correctamente, por lo cual es necesario adoptar un método anticonceptivo adicional. Si se presentan vómitos dentro de las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se puede considerar como si no hubiera tomado el mismo.

- Suplementación con folatos:

Se recomienda a las mujeres en edad fértil el consumo de ácido fólico en una dosis de por lo menos 0,4 mg (400 mcg) por día. Tener en cuenta si la paciente toma algún suplemento que contenga folatos antes de indicar **KALA Folic**, Asegúrese de continuar la suplementación con folatos en caso de que la mujer suspenda el uso de **KALA Folic** debido al embarazo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier componente de la fórmula.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia suprarrenal
- Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular
- Presencia de factores de riesgo de trombosis arterial o venosa, por ejemplo mujeres comprendidas dentro de lo siguiente:

Fumadoras, mayores de 35 años. Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, actual o anterior. Enfermedad cerebrovascular. Coronariopatías . Enfermedades trombogénicas valvulares o del ritmo cardiaco (por ejemplo endocarditis bacteriana subaguda con vasculopatías o fibrilación auricular). Hipercoagulopatías congénitas o adquiridas. Hipertensión arterial no controlada.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 537 MESA DE ENTRADAS

Diabetes mellitus con vasculopatias. Cefaleas con síntomas neurológicos focales o migrañas con o sin aura, si fuera mayor de 35 años.

- Hemorragia vaginal anormal sin diagnosticar
- Cáncer de mama u otro cáncer estrógeno o progestágeno dependiente, actual o anterior
- Tumores hepáticos, benignos o malignos, o enfermedades hepáticas severas
- Embarazo conocido o sospechado.

Advertencias y Precauciones:

No utilice KALA Folic si fuma y es mayor de 35 años. El hábito de fumar aumenta el riesgo de efectos adversos cardiovasculares (trastornos cardíacos y vasculares) con el uso de anticonceptivos orales, incluso la muerte por infarto de miocardio, coágulos o accidente cerebrovascular. Este riesgo aumenta con la edad y con la cantidad de cigarrillos que fuma.

Enfermedades tromboembólicas y otras vasculopatías:

SUSPENDA KALA Folic SI OCURRE UN EVENTO TROMBÓTICO ARTERIAL O VENOSO.

Basado en información actualmente disponible , los ACO combinados que contienen drospirenona con 0.03 mg de Etinil Estradiol ,pueden estar asociados a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con los ACO combinados que contienen el gestágeno levonorgestrel o algunos otros gestágenos. Distintos tipos de estudios ya sean epidemiológicos , de cohorte retrospectivos o de otros diseños compararon el riesgo de TEV en usuarias de ACO combinados que contienen drospirenona 3mg y Etinilestradiol 0.03mg versus los ACO que contienen levonorgestrel mostraron que este riesgo osciló de ninguno a uno tres veces mayor.

Factores de alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en usuarias de anticonceptivos orales combinados (ACO)

- Tabaquismo y edad mayor de 35 años
- Menos de 21 días posparto o 21 - 42 días posparto con otros factores de riesgo
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P.9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

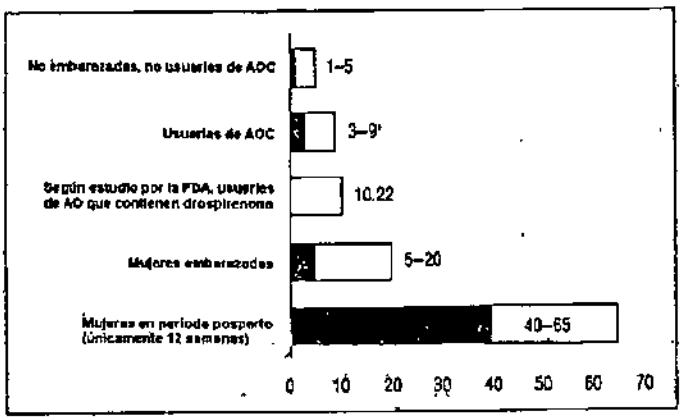
LABORATORIOS BERNABO S.A.
Bqa. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 538 MESA DE ENTRADAS

- Trombofilia hereditaria, incluso síndrome antifosfolipídico
- Enfermedad intestinal inflamatoria extensa activa, cirugía, inmovilización, uso de corticoides, deficiencia de vitaminas o deshidratación
- Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolipídicos positivos

El riesgo de trómboembolismo venoso aumenta en las usuarias de anticonceptivos orales (AO), 3–9/ 10.000 años-mujer, frente a las no usuarias que no están embarazadas y no toman hormonas: 1-5/10.000 años-mujer. Algunos datos indican que el uso de anticonceptivos orales que contienen drospirenona presentan un riesgo más alto(10,22/10.000) frente al uso de AOC que contienen otros progestágenos. Sin embargo, este riesgo es aún muy bajo y mucho más bajo que el riesgo de tromboembolismo durante el embarazo ,aproximadamente 5-20/10.000 años-mujer, y el periodo de posparto: 40-65/10.000 años-mujer (figura 1).

Figura 1: Probabilidad de desarrollar un coágulo de sangre



Probabilidad de desarrollar un coágulo sanguíneo (Número de mujeres con un coágulo sanguíneo por 10.000 años-mujer).

AOC: Anticonceptivos Orales Combinados.

Adaptada de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU., Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Información actualizada acerca del riesgo de coágulos sanguíneos en mujeres que toman anticonceptivos orales que contienen drospirenona, Silver Spring (MD) ; FDA 2012. Disponible en http://.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.

Un estudio financiado por la FDA publicado en Octubre de 2011 llegó a la conclusión de que el uso (es decir nuevo uso, reemplazo de otro AO combinado,

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CODIRECTOR TÉCNICO
MP 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 539 FECHA DE ENTRADA

o continuación del uso del AO actual) de un anticonceptivo oral que contiene drospirenona y etinilestradiol (3 mg de drospirenona y 30 microgramos de etinilestradiol) estuvo asociado con un aumento de 1,74 en el riesgo de tromboembolismo venoso con relación a otros AO combinados de bajas dosis (0,1 mg de levonorgestrel y 20 microgramos de etinilestradiol; 0,15 mg de levonorgestrel y 30 microgramos de etinilestradiol; 1 mg de acetato de noretindrona y 20 microgramos de etinilestradiol ; y 0,18 – 0,25 mg de norgestimato y 35 microgramos de etinilestradiol).

Suspenda el uso de **KALA Folic** en caso de que se presente trombosis venosa profunda o arterial. A pesar de que el uso de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, el embarazo lo aumenta en un mayor grado.

El riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que utilizan anticonceptivos combinados orales es 3 a 9 por 10.000 mujeres-año. El riesgo es mayor durante los primeros seis (6) meses de uso de anticonceptivos orales combinados. Asimismo, el uso de anticonceptivos aumenta el riesgo de trombosis arterial como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo de estos eventos. El riesgo de enfermedades tromboembólicas debido al uso de anticonceptivos orales desaparece gradualmente luego de suspender el uso de los anticonceptivos combinados orales.

El TEV puede afectar las piernas, el pulmón, los ojos, el corazón o el cerebro.

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

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

Se ha informado trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sóla pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar , aumento de la temperatura de la pierna afectada; enrojecimiento o despigmentación de la piel de las piernas..

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración agitada; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de,

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 540 FECHA DE ENTRADA

ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas ("disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos, infecciones del tracto respiratorio). AOC.

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

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

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

Suspenda el uso de **KALA Folic** por lo menos 4 semanas antes y 2 semanas después de una cirugía mayor y otras intervenciones que presentan un riesgo elevado de tromboembolismo.

Comience a tomar **KALA Folic** a partir de las 4 semanas posparto si no amamanta. El riesgo de tromboembolismo posparto disminuye a partir de la tercera semana posparto, momento a partir del cual, aumenta el riesgo de ovulación.

Se ha demostrado que los AOC aumentan tanto los riesgos relativos como atribuibles de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), a pesar de que en general, el riesgo es más alto en mujeres mayores (>35 años de edad), hipertensas y fumadoras. Asimismo, los AOC pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres con otros factores de riesgos subyacentes.

Se deben utilizar los anticonceptivos con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 541 MESA DE ENTRADAS

Suspender el uso de **KALA Folic** ante la pérdida inexplicable de la visión, proptosis, diplopia, papiledema o lesiones vasculares en la retina. Realizar una evaluación para determinar la presencia de trombosis venosa de la retina.

- *Hiperkalemia:*

KALA Folic contiene 3 mg del progestágeno drospirenona, que posee una actividad antimineralocorticoide, con un potencial de hiperpotasemia en pacientes con alto riesgo, comparable a una dosis de 25 mg de espironolactona. No se debe utilizar **KALA Folic** en pacientes con enfermedades que predisponen a la hiperpotasemia (ej.: insuficiencia renal, disfunción hepática e insuficiencia suprarrenal). Se deberán controlar las concentraciones séricas de potasio en las mujeres que reciben un tratamiento diario, a largo plazo, por enfermedades crónicas con medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico, durante el primer ciclo de tratamiento. Los medicamentos que pueden aumentar las concentraciones de potasio séricos son: inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, heparina, antagonistas de la aldosterona y AINE.

- *Cáncer de mama y de los órganos genitales:*

Las mujeres con cáncer de mama actual o anterior no deben utilizar **KALA Folic** debido a este tipo de cáncer es un tumor hormono-dependiente

Existen datos fehacientes por los cuales los AOC no aumentan la incidencia de cáncer de mama.

Algunos estudios indican que los AOC están asociados con un aumento en el riesgo de cáncer de cuello uterino o neoplasia intraepitelial. No obstante, existen controversias acerca de hasta qué punto estos hallazgos podrían deberse a las diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

- *Enfermedad hepática:*

Se deberá suspender el uso de **KALA Folic** en caso de que se desarrolle ictericia. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con disfunciones hepáticas. Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática y se excluya la causalidad de los AOC.

Los adenomas hepáticos están asociados con el uso de AOC. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intrabdominal.

Los estudios han demostrado un aumento en el riesgo de desarrollar carcinomas hepatocelulares en mujeres que utilizan AOC por un período prolongado (>8 años).

VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 8782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 542 FECHA DE ENTRADA

No obstante, el riesgo atribuible de cáncer de hígado en mujeres que utilizan AOC es menos de uno por millón de usuarias.

La colestasis inducida por AOC puede presentase en mujeres con antecedentes de colestasis del embarazo. Las mujeres con antecedentes de colestasis inducida por AOC pueden presentar recidiva con el uso subsiguiente de anticonceptivos combinados orales.

- *Hipertensión:*

En las mujeres con hipertensión adecuadamente controlada, se deberá controlar la presión arterial y suspender el uso de **KALA Folic** en caso de que la presión arterial aumente significativamente. Las mujeres con hipertensión no controlada o con hipertensión con vasculopatías no deben utilizar AOC.

Se ha informado un aumento de la presión arterial en las mujeres que utilizan AOC, siendo más común en mujeres mayores y con el uso prolongado. La incidencia de hipertensión aumenta a medida que aumentan las concentraciones de progestágenos.

- *Colecistopatía:*

Los estudios indican un pequeño aumento en el riesgo relativo de desarrollar colecistopatías en las mujeres que utilizan anticonceptivos combinados orales.

- *Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos:*

Se debe controlar atentamente a las mujeres prediabéticas o diabéticas que utilizan **KALA Folic** Los AOC pueden disminuir la tolerancia a la glucosa en forma lineal a la dosis.

Considerar un método anticonceptivo alternativo en mujeres con dislipidemia no controlada. Es posible que una pequeña cantidad de mujeres manifiesten alteraciones adversas en las concentraciones de lípidos mientras utilizan AOC.

Las mujeres con *hipertrigliceridemia*, o antecedentes familiares de esta enfermedad, pueden presentar un mayor riesgo de pancreatitis mientras utilizan AOC.

- *Cefaleas:*

Si la mujer que recibe AOC desarrolla nuevas cefaleas que son recurrentes, persistentes o intensas, se deberá evaluar la causa y suspender el uso de **KALA Folic** si fuera indicado.

Un aumento en la frecuencia e intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para suspender inmediatamente el uso de AOC.

- *Hemorragias irregulares:*

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 543 MESA DE ENTRADAS

A menudo, pacientes que utilizan AOC presentan hemorragias irregulares (hemorragias intermestruales o intracíclicas) y manchado intermestrual, especialmente durante los tres primeros meses de uso. Si la hemorragia persiste o se presenta después de los ciclos previamente regulares, compruebe la posibilidad de embarazo o cáncer. Si se excluye el cáncer o embarazo, las hemorragias irregulares se resuelven paulatinamente o mediante el reemplazo por otros anticonceptivos combinados orales.

En base a los registros de las pacientes de dos estudios clínicos sobre anticonceptivos, entre el 8% del 25% de las mujeres experimentaron hemorragias irregulares por ciclo de 28 días. Un 1,1% suspendieron el uso de AOC debido a trastornos menstruales entre ellos hemorragia intermestrual, menorragia y metrorragia.

Las mujeres que utilizan **KALA Folic** pueden no presentar la hemorragia por deprivación, aunque no estén embarazadas con una frecuencia de 6% a 10%. Algunas mujeres pueden presentar amenorrea u oligomenorrea *"post-píldora"* (posterior a la finalización del uso de anticonceptivos), especialmente si la paciente presentó esa condición anteriormente.

En caso de que no se presente la hemorragia por deprivación, considere la posibilidad de embarazo. Si la paciente no cumplió con el régimen posológico indicado (olvidó tomar uno o más comprimidos activos o comenzó con posterioridad el día que debería haber empezado a tomarlo), considerar la posibilidad de embarazo ante la ausencia de la primera menstruación y tome las medidas diagnósticas adecuadas. Si la paciente ha cumplido con el régimen posológico prescripto y presenta dos faltas consecutivas, excluya la posibilidad de embarazo.

Uso de anticonceptivos combinados orales antes o al comienzo del embarazo

Se ha demostrado, a través de estudios epidemiológicos extensivos, que no existe un mayor riesgo de defectos congénitos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales antes del embarazo. Asimismo, los estudios no indican efecto teratogénico alguno, especialmente con relación a anormalidades cardíacas o defectos en la reducción del tamaño de las extremidades, cuando se toman inadvertidamente al comienzo del embarazo. Suspenda el uso de **KALA Folic** en caso de confirmar el embarazo y comience a tomar un suplemento prenatal de vitaminas que contenga folatos.

No se deben utilizar AOC para inducir la hemorragia de privación, como prueba de embarazo.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 544 MESA DE ENTRADAS

- Depresión:

Se debe controlar atentamente a las mujeres con antecedentes de depresión y suspender el uso de KALA Folic en caso de recurrencia de depresión de alto grado.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema. Rara vez, se presenta cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma en el embarazo. Las mujeres con predisposición al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras utilizan anticonceptivos combinados orales.

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

KALA Folic no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Información para el profesional y la paciente

Recomendaciones para la elección de AOC

- Corresponde a los médicos y a sus pacientes decidir la elección de un AO, teniendo en cuenta los siguientes factores:
  - El aumento del riesgo de TEV posible en nuevas usuarias de AOC que contienen drospirenona frente a usuarias de AOC combinados sin drospirenona(10,22/10.000 años-mujer frente a 3-9/10.000 años-mujer) (Fig.1).
  - Preferencia de la paciente
  - Alternativas disponibles
- Las mujeres deben contar con una gran variedad de opciones anticonceptivas, entre ellas AOC que contienen drospirenona.
- Si una paciente está utilizado un AOC que contiene drospirenona y tolera el régimen, no es necesario suspender el uso de ese AOC.
- Cuando el médico receta cualquier AOC, deberá considerar los factores de riesgo de TEV de la paciente.
- Se debe informar a las pacientes que el hábito de fumar aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares graves con el uso de anticonceptivos.

Dr. VICENTE LUPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 6782
LABORATORIOS BERNADO S.A.

LABORATORIOS BERNADO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 545 MESA DE ENTRADAS

orales combinados y que las mujeres fumadoras, mayores de 35 años no deben utilizar anticonceptivos orales combinados.

- Se debe informar a las pacientes que el aumento del riesgo de TEV, frente a las mujeres que no utilizan anticonceptivos orales combinados, es más alto después iniciar o volver a iniciar (después de un intervalo mayor a 4 semanas sin tomar anticonceptivos) la toma del mismo anticonceptivo oral combinado u otro distinto.
- Se debe informar a las pacientes acerca del riesgo de TEV asociado con los anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona frente a los que contienen levonorgestrel u otros progestágenos.
- Se debe informar las pacientes que **KALA Folic** no protege contra la infección por el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Se debe recomendar a las pacientes leer las advertencias y precauciones asociadas con los anticonceptivos orales combinados.
- Se debe informar a las pacientes que KALA Folic contiene drospirenona, por lo cual, puede aumentar los niveles de potasio. Informar a las pacientes, que deberán comunicar a su médico si padecen una enfermedad renal, hepática o de la glándula suprarrenal, debido a que en presencia de estas enfermedades puede causar graves trastornos cardíacos y de la salud. Asimismo, deberán informar a su médico si en la actualidad reciben diariamente un tratamiento prolongado con AINE, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, heparina o antagonistas de la aldosterona para tratar una enfermedad crónica.
- El uso de AOC no está indicado durante el embarazo. En caso de planificar un embarazo o si la mujer se embaraza durante el tratamiento con KALA Folic, se deberá suspender el uso. No obstante, se deberá informar a las mujeres sobre la necesidad de continuar recibiendo un aporte suficiente de folatos.
- Se debe informar a las pacientes que deberán tomar un comprimido todos los días a la misma hora. También deberá comunicarles cómo deben proceder en caso de que olviden tomar un comprimido.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

Dr. VICENTE LUREZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 546 MESA DE ENTRADAS

- Se debe informar a las pacientes que deberán utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional si reciben inductores enzimáticos mientras utilizan anticonceptivos orales combinados.
- Se debe informar a las pacientes que amamantan o que desean amamantar, que los anticonceptivos orales combinados pueden reducir la producción de leche materna. Esto resulta poco probable cuando la lactancia está bien establecida.
- Se debe informar a las pacientes que comienzan a utilizar anticonceptivos orales combinados durante el posparto y que no han menstruado todavía, que deberán utilizar un método anticonceptivo alternativo durante los primeros 7dias.
- Se debe informar a las pacientes que pueden presentar anemorrea. Descartar el embarazo en caso de ausencia de menstruación durante dos o más ciclos consecutivos.
- Las pacientes deberán comunicar si están recibiendo suplementos que contengan folatos .KALA Folic contiene el equivalente a 0,4 mg (400 mcg) de ácido fólico.
- Se debe informar a las pacientes que deberán continuar recibiendo el suplemento de folatos si suspenden KALA Folic debido al embarazo.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio.

El uso de anticonceptivos combinados orales altera los resultados de determinados análisis clínicos, .entre ellos: factores de la coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa, unión a proteínas. Las mujeres que reciben un tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea pueden necesitar dosis más altas de la hormona tiroidea debido a que las concentraciones séricas de la globulina unida a la tiroides aumentan con el uso de anticonceptivos combinados orales. La drospirenona aumenta la actividad de renina plasmática y aldosterona plasmática inducida por su moderada actividad antimineralocorticoide.

Es posible que los folatos enmascaren la insuficiencia de vitamina B12.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 4782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 547 LEGAJO DE ENTRADA

Interacciones medicamentosas:

Consulte el prospecto de todos los medicamentos que en la actualidad toma, para obtener mayor información acerca de las interacciones con los anticonceptivos hormonales o de las posibles alteraciones enzimáticas que se pueden presentar.

Efectos de otros fármacos sobre los anticonceptivos combinados

Sustancias que reducen la eficacia de los anticonceptivos combinados orales: Los fármacos y los fitoterápicos que inducen ciertas enzimas, entre ellos las CYP3A4, pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos combinados orales o aumentar la hemorragia intermestrual. Algunos fármacos o fitoterápicos que pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales son: Fenitoína, Barbitúricos, Carbamazepina, Bosetán, Felbamato, Griseofulvina, Oxcarbamazepina, Rifampicina, Topiramato y productos que contienen la Hierba De San Juan. Las mujeres deberán utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional cuando se utilizan inductores enzimáticos durante el uso conjunto y los 28 días posteriores, luego de suspender el uso del inductor enzimático para asegurar la fiabilidad del anticonceptivo.

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos combinados orales:

La coadministración de *atorvastatina* y ciertos AOC que contienen etinilestradiol aumenta aproximadamente un 20% los valores de la ABC para el etinilestradiol.

El ácido ascórbico y el acetaminofeno pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol, posiblemente al inhibir la conjugación.

Los inhibidores de la CYP3A4 tales como el itraconazol o ketoconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas hormonales.

Inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido: Se observaron alteraciones importantes (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos en algunos casos, ante la coadministración de inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH o inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido.

Antibióticos: Se han informado embarazos durante el uso de AOC y antibióticos.

Efectos sobre la drospirenona: los metabolitos principales de la drospirenona en el plasma humano se generan sin participación del sistema de citocromo P450. Por consiguiente, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de los anticonceptivos combinados orales sobre otros fármacos:

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 9782
LABORATORIOS BERNADO S.A.

LABORATORIOS BERNADO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 548 CAMARA DE ENTRADAS

. Se ha demostrado que los AOC disminuyen considerablemente las concentraciones plasmáticas de *lamotrigina,* probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las crisis epilépticas; por consiguiente, es necesario ajustar la dosis de lamotrigina.

En estudios in vitro y clínicos no se indicó un potencial inhibitorio de la drospirenona hacia las enzimas CYP450 humanas en concentraciones clínicamente importantes .

. *Potasio sérico*: Existe un potencial de aumento de las concentraciones de potasio sérico en mujeres que toman KALA Folic con otros fármacos que pueden aumentar el potasio sérico.

-*Hormonas tiroideas:* las mujeres que reciben un tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea pueden necesitar dosis más altas de la hormona tiroidea debido a que las concentraciones séricas de la globulina fijadora de hormonas tiroideas aumenta con el uso de AO.

Efectos de los folatos sobre otros fármacos:

Los folatos pueden modificar la farmacocinética o farmacodinamia de ciertos fármacos antifolatos, por ejemplo antiepilépticos (fenitoína), metotrexato o pirimetamina, pudiendo disminuir el efecto farmacológico de los fármacos antifolatos.

Efectos de otros fármacos sobre folatos:

Se ha informado que varios fármacos reducen las concentraciones de folatos mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (ej.: metotrexato y sulfasalazina) o al reducir la absorción de folatos (ej. colestiramina) o a través de mecanismos desconocidos (ej. Antiepilépticos tales como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y ácido valproico).

Embarazo:

Existe un leve riesgo de defectos congénitos en mujeres que inadvertidamente utilizan anticonceptivos combinados orales al principio del embarazo. En estudios epidemiológicos y en metaanálisis no se halló un mayor riesgo de defectos congénitos genitales o no genitales (incluso anormalidades cardíacas y defectos por reducción de las extremidades) luego de la exposición a anticonceptivos combinados orales a bajas dosis antes de la concepción o al principio del embarazo.

No se deben administrar los anticonceptivos combinados orales para inducir la hemorragia de privación como prueba de embarazo. No se deben utilizar los AOC durante el embarazo para tratar una amenaza de aborto o aborto espontáneo.

Dr. XICENTE PEREZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 9792
LABORATORIOS BERNADO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 549 FECHA DE ENTRADA

La mujeres que no amamantan pueden comenzar a utilizar AOC a partir de la cuarta semana postparto.

Lactancia:

Cuando fuere posible se recomienda a la madre que amamanta utilizar otros métodos anticonceptivos hasta el destete. Los anticonceptivos orales que contienen estrógeno pueden disminuir la producción de la leche materna. Es poco probable que ocurra una vez que la lactancia está adecuadamente establecida; no obstante puede ocurrir en cualquier momento de la lactancia en algunas mujeres. En la leche materna se encuentran pequeñas cantidades de esteroides de anticonceptivos orales y/o metabolitos.

Hasta la fecha, los estudios indican la ausencia de efectos adversos por folatos en lactantes.

Uso en pediatría y adolescencia:

Se estableció la seguridad y eficacia de AOC en mujeres en edad fértil. Se espera que presente la misma seguridad y eficacia en adolescentes pospúberes menores y mayores de 18 años. Este producto no está indicado para su uso antes de la menarquia

Uso en ancianas:

No se estudió esta asociación en mujeres posmenopáusicas, por lo cual su uso no está indicado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal:

KALA Folic está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal

Luego de la administración de drospirenona 3 mg /día durante 14 días, las concentraciones séricas de drospirenona en personas con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml/min.) fueron comparables con las de personas con función renal normal (CLcr >80 ml/min.). Las concentraciones séricas de drospirenona fueron en promedio un 37% más altas en personas con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-50 ml/min.), frente a personas con función renal normal. El tratamiento con drospirenona no mostró efectos clínicamente significativos sobre la concentración sérica de potasio. A pesar de que no se observó hiperpotasiemia en un estudio, en cinco de siete personas que continuaron recibiendo fármacos

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 550 FECHA DE ENTRADA

ahorradores de potasio durante el estudio, las concentraciones séricas medias aumentaron hasta un 0,33 mEq/l. Por consiguiente, existe un potencial de hiperpotasemia en personas con insuficiencia renal cuyas concentraciones séricas de potasio están en el límite superior y que reciben concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio.

Pacientes con insuficiencia hepática:

KALA Folic está contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas.

La exposición media a la drospirenona en mujeres con insuficiencia hepática moderada es aproximadamente tres veces mayor frente a la exposición en mujeres con función hepática normal.

Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad:

En un estudio de carcinogenicidad por vía oral, de 24 meses, en ratones, que recibieron una dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola o 1+0,01; 3 + 0,03 y 10+0,1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol 0,1 a 2 veces la exposición (ABC de drospirenona) de mujeres que reciben una dosis del anticonceptivo, se observó un aumento de carcinomas de la glándula de Harder en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona sola.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son:

- Hemorragia uterina irregular
- Náuseas
- Mastalgia
- Cefaleas
- Hemorragia genital inespecífica

La frecuencia es de $\geq$ al 3%.

Las reacciones adversas se agrupan por órganos y ordenan por frecuencia:

Frecuentes $\leq$ *a 1/10 a 1/100; Ocasionales: de 1/100 a 1/1000 ;*

Raras: de 1/1000 a 1/10.000 .

Cardiovasculares: Raras: eventos tromboembólicos venosos y arteriales (trombos pulmonares, trombosis venosa profunda, trombosis cerebral, trombosis de la retina, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), hipertensión (crisis hipertensiva)

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 6782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 551 MESA DE ENTRADAS

Hepatobiliares: *Ocasionales*: colecistopatías, trastornos de la función hepática. *Raras*: tumores hepáticos

Generales: *Ocasionales* hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)

Metabólicas y de la nutrición: *Raras* hiperpotasemia, hipertrigliceridemia, alteraciones en la tolerancia de la glucosa o efecto sobre la resistencia de insulina periférica (diabetes mellitus).

Dermatológicas: Ocasionales: cloasma, angioedema. *Raras*: eritema nudoso, eritema multiforme.

Gastrointestinales: *Frecuentes*: náuseas. *Raras*: enfermedad inflamatoria del intestino.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: *Raras*: lupus eritematoso sistémico.

Neurosiquiátricas: *Frecuentes*: Labilidad emocional, depresión, humor depresivo, migraña. *Ocasionales*: disminución o pérdida de la libido.

Sobredosificación:

No hay informes sobre efectos tóxicos graves por sobredosis, incluso por ingesta en niños. La sobredosis puede causar hemorragia por deprivación en mujeres y náuseas.

No obstante, la drospirenona es un análogo de la espironolactona que posee propiedades antimineralocorticoide. Se debe controlar la concentración sérica de potasio y sodio y observar a la paciente por signos de acidosis metabólica.

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

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

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

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15º y 30°C, protegido de la luz.

Presentación: 1 y 3 blister calendario con 21 comprimidos color rosa y 7 comprimidos blancos. Hospitalarios por 100 y 500 blister.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOIR TECNICO
M.P 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 552 MESA DE ENTRADAS

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

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Terrada 2346
C 1416 ARZ - CABA
TEL.: 4501-3278/79
www.laboratoriosbernabo.com

Cuidado Femenino

Elaboración: Terrada 2346, C 1416 ARZ, CABA y Av. J. B. Justo 7669, C1407 FBB, CABA.

Acondicionamiento: Tres Arroyos 329, UF43, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Prov. de Bs. As.

Fecha de última revisión: ***.../.../...***

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOIR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 553 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de prospecto interno

KALA MD 24 Folic

DROSPIRENONA

ETINILESTRADIOL

LEVOMEFOLATO CALCICO

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Composición:

KALA MD 24 Folic Comprimidos Recubiertos

A) Cada comprimido de color amarillo contiene :

Drospirenona	3 mg
Etinilestradiol	20 mcg
Levomefolato cálcico	
(equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Celulosa microcristalina	10 mg
Almidón pregelatinizado	9,7 mg
Hipromelosa	3 mg
Hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol	1,75 mg
Croscarmellosa sódica	1 mg
Estearato de magnesio	800 mcg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/ lactosa/ dióxido de titanio	750 mcg
Polietilenglicol 6000	59 mcg
Oxido de hierro amarillo	15,2 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	82,5 mg

B) Cada comprimido blanco contiene :

Levomefolato cálcico (equivalente a 0,400 mg de Acido Fólico)	0,451 mg
Almidón pregelatinizado	8 mg
Hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol	1,75 mg
Croscarmellosa sódica	800 mcg
Estearato de magnesio	800 mcg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/lactosa/ dióxido de titanio	750 mcg
Polietilenglicol 6000	59 mcg
Cellactosa c.s.p.	82,5 mg

Dr. RICARDO LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 554 MESA DE ENTRADAS

Acción Terapéutica:

Anovulatorio. ATC: G03FA17

Indicaciones:

KALA MD 24 Folic es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene estrógeno, progesterona y folatos . **KALA MD 24 Folic** está indicado en mujeres para:

- Anticoncepción
- Tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral. Las características fundamentales del TDPM según manual DSM IV incluyen estado de ánimo depresivo, ansiedad, labilidad afectiva, ira o irritabilidad persistente Los síntomas físicos asociados son cefalea, hipersensibilidad mamaria, dolor articular o muscular, distensión abdominal y aumento de peso. Este conjunto de síntomas se manifiesta por pérdida de interés en las actividades rutinarias, falta de energía, trastornos del apetito y del sueño.
- Tratamiento del acné moderado en mujeres a partir de los 14 años de edad si la paciente desea utilizar un anticonceptivo oral y no tengan contraindicaciones para su uso.
- Aporte de folatos en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral y disminuir el riesgo de defectos del tubo neural en caso de querer concebir en forma inmediata o cercana a la suspensión de la anticoncepción oral.

Acción farmacológica:

Los AOC inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotrofinas hipofisarias FSH y LH y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual . Además los AOC actúan espesando el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

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

El etinilestradiol es un estrógeno. La drospirenona es un progestágeno y es un análogo de la espironolactona. En dosis terapéuticas no tiene actividad mineralocorticoide. Se ha informado que la drospirenona carece de actividad

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 555 MESA DE ENTRADAS

androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide y que presenta actividad antiandrogénica .

La sal ácida de levomefolato de calcio es igual al L-5-metiltetrahidrofolato natural, que es la sustancia predominante en los alimentos que aportan folatos.

La suplementación con folatos disminuye el riesgo de defectos del tubo neural durante el embarazo. Debido a que la concentración estable en glóbulos rojos demora 120 días en alcanzarse, la suplementación previa a un embarazo debe ser de ese lapso.

Farmacocinética:

Drospirenona-Etinilestradiol

- Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de la drospirenona, de un único comprimido, es de aproximadamente el 76%. La biodisponibilidad absoluta del etinilestradiol es aproximadamente del 40%, como resultado de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas de drospirenona y de etinilestradiol alcanzaron concentraciones máximas dentro de 1-2 horas después de su administración.

La farmacocinética de la drospirenona es lineal a la dosis después de la administración de dosis únicas que oscilan entre 1-10 mg

Para el etinilestradiol, se informaron concentraciones en estado de equilibrio durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento. Luego de la administración oral los valores de Cmax y AUC (0-24 hs) de etinilestradiol fueron de 32,8 ng a 45 ng / ml y de 108 a 220 ng.h/ml, respectivamente.

El lévomefolato cálcico es estructuralmente idéntico al L-5-metiltetrahidrofolato (L-5-metil-THF), un metabolito de vitamina B9. Se alcanzan concentraciones medias basales de aproximadamente 15 mmol/l en poblaciones sin fortificación alimentaria de folatos en condiciones normales de nutrición. El levomefolato administrado por vía oral se absorbe y se incorpora a las reservas de folatos del organismo. Se alcanzan concentraciones plasmáticas pico de aproximadamente 50 mmol/l, por encima de los valores iniciales, dentro de las 0,5 – 1,5 horas posteriores a la administración de una dosis única por vía oral de 0,451 mg de levomefolato cálcico.

- Efectos sobre los alimentos:

La tasa de absorción de la drospirenona y el etinilestradiol luego de la administración única de una formulación similar fue más lenta tras haber ingerido alimentos

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 556 MESA DE ENTRADAS

(alimentos con alto contenido en grasas) con una Cmax sérica que disminuyó aproximadamente un 40% para ambos componentes. No obstante, el grado de absorción de la drospirenona permaneció sin modificaciones, mientras que el grado de absorción del etinilestradiol se redujo aproximadamente un 20% tras haber ingerido alimentos.

No se evaluó el efecto de los alimentos sobre la absorción de levomefolato cálcico.

- *Distribución:*

Las concentraciones séricas de drospirenona y de etinilestradiol disminuyeron en dos fases.

La drospirenona no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) ni a la globulina fijadora de corticosteroides (GFC) pero se une aproximadamente un 97% a otras proteínas séricas. Se informó que el etinilestradiol se fija significativa pero inespecíficamente a la albúmina sérica (aproximadamente 98,5%) e induce un aumento en concentraciones séricas tanto de GFHS como GFC. Los efectos inducidos por el etinilestradiol sobre la GFHS y GFC no se vieron afectados por la variación de la posología de drospirenona en un margen de 2 mg a 3 mg.

Los folatos presentan una cinética bifásica con un grupo de recambio rápido y otro lento. El grupo de recambio rápido que probablemente refleje el folato absorbido recientemente y concuerda con la semivida terminal de aproximadamente 4-5 horas luego de la administración oral única de 0,451 mg de levonefolato cálcico. EL grupo de recambio lento que refleja el recambio de folato poliglutamato presenta un tiempo de permanencia mayor o igual a 100 días.

- *Metabolismo:*

Se identificaron los dos metabolitos principales de la drospirenona hallados en el plasma humano como la forma ácida de la drospirenona generada por la abertura del anillo de lactona y el 4,5 dihidrodrospirenona-3-sulfato. Se demostró que estos metabolitos no eran farmacológicamente activos. Es metabolizada sólo a un menor grado, principalmente por el citocromo P4503A4 (CYP3A4).

El etinilestradiol se somete a la conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El metabolismo tiene lugar principalmente a través de la hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Éstos están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucorónidos y sulfatos. El Levomefolato cálcico, el L-5-metil-THF es la forma principal de transporte de folato en el plasma.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 9162
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 557 MESA DE ENTRADAS

La incorporación de L-5-metil-THF al metabolismo celular del folato es precedida por la conversión a L-tetrahidrofolato mediante la reacción de la metionina sintetasa antes de conseguir poliglutamilación efectiva y retención tisular.

- Eliminación:

Las concentraciones séricas de drospirenona se caracterizan por una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 horas luego de una dosis única o múltiple. La eliminación de drospirenona es casi completa luego de 10 días y las cantidades eliminadas fueron levemente más altas en las heces que en orina. La drospirenona es extensamente metabolizada y sólo se eliminan trazas de drospirenona inalterada en orina y heces. Por lo menos se observaron 20 metabolitos distintos en orina y heces. Aproximadamente el 38-47% de los metabolitos en orina fueron conjugados glucurónidos y sulfatos.

Aproximadamente el 17-20% de los metabolitos se eliminaron en heces, como glucurónidos y sulfatos.

La semivida terminal de eliminación informada del etinilestradiol fue de aproximadamente de 24 horas. El etinilestradiol se excreta con modificaciones en la orina y heces como conjugados glucurónidos y sulfatos, y se somete a la circulación enterohepática.

El L-5-metil-THF se elimina del organismo a través de la excreción en orina de folatos intactos y productos catabólicos en las heces, por un proceso cinético bifásico. Una eliminación rápida va seguida a una disminución lenta con una vida media de aproximadamente 100-360 días.

Posología – Modo de administración:

Tomar un comprimido por vía oral todos los días, siempre a la misma hora y en el orden indicado en el blister calendario.

- Cómo tomar KALA MD 24 Folic:

Tomar un comprimido por vía oral todos los días a la misma hora. Es posible que la tasa de fracaso terapéutico aumente ante el olvido o la toma incorrecta de los comprimidos.

Para alcanzar la máxima eficacia anticonceptiva y para el tratamiento del TDPM, se debe tomar KALA MD 24 Folic siguiendo las indicaciones. Ante el olvido de una toma, los comprimidos se deberán tomar lo antes posible.

- Cómo comenzar a tomar KALA MD 24 Folic:

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 558 FECHA DE ENTRADA

Indicar a la paciente que deberá comenzar a tomar el primer día de su periodo menstrual (*Comienzo en el día 1*) o el primer Domingo posterior al inicio de su menstruación (*Comienzo el día Domingo*).

- Comienzo en el día 1:

Durante el primer ciclo de uso de **KALA MD 24 Folic** la paciente debe tomar un comprimido color amarillo por día, comenzando el Día 1 de su ciclo menstrual (el primer día de su menstruación es el Día uno) y continuar durante 24 días consecutivos, seguidos por los comprimidos blancos desde el día 25 al 28. Se debe tomar **KALA MD 24 Folic** en el orden indicado en el portablister todos los días a la misma hora. En caso de que la paciente no comience el día 1, la eficacia anticonceptiva comenzará después de los siete días posteriores a la administración del producto. Indique a la paciente que deberá utilizar un anticonceptivo no hormonal como método alternativo durante los primeros 7 días. Se deberá considerar la posibilidad de ovulación y concepción antes de comenzar a tomar el medicamento.

- Comienzo día domingo:

Durante el primer ciclo de uso de **KALA MD 24 Folic** la paciente debe tomar un comprimido color amarillo por día, comenzado el Día Domingo posterior al inicio de su menstruación y continuar durante 24 días consecutivos, seguidos por los comprimidos blancos desde el día 25 al 28. Se debe tomar **KALA MD 24 Folic** en el orden indicado en la etiqueta del blister todos los días a la misma hora. Se puede tomar **KALA MD 24 Folic** independientemente de las comidas. La eficacia anticonceptiva comenzará después de los siete días posteriores a la administración del producto. La paciente deberá utilizar un anticonceptivo no hormonal como método alternativo durante los primeros 7 días. Se deberá considerar la posibilidad de ovulación y concepción antes de comenzar a tomar el medicamento.

La paciente debe comenzar su próximo y siguientes regímenes de 28 días de **KALA MD 24 Folic** el mismo día de la semana que comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo esquema. Ella deberá comenzar a tomar los comprimidos color amarillo el día siguiente luego de la toma del último comprimido blanco que contiene folatos, independientemente de que haya menstruado o no. Cada vez que un ciclo subsiguiente de **KALA MD 24 Folic** no se inicie al día siguiente de la toma del último comprimido blanco, la paciente deberá utilizar otro método anticonceptivo hasta que haya tomado un comprimido amarillo de **KALA MD 24 Folic** por día durante siete días consecutivos.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 559 FECHA DE ENTRADA

- En caso de reemplazo de otro anticonceptivo oral:

En caso de reemplazo de otro anticonceptivo oral, se debe comenzar a tomar **KALA MD 24 Folic** el mismo día que comenzaría a tomar el siguiente envase del anticonceptivo oral previo.

En caso de reemplazo de otro método anticonceptivo que no sea un anticonceptivo oral.

En caso de reemplazo de un parche transdérmico, anillo vaginal o inyección, se debe comenzar a tomar **KALA MD 24 Folic** el día que correspondería a la próxima aplicación del parche, anillo, o inyección. En caso de reemplazo de un dispositivo intrauterino o implante, se debe comenzar a tomar **KALA MD 24 Folic** el mismo día en que se retira el dispositivo o implante.

Por lo general, la hemorragia por deprivación se presenta después de la toma del último comprimido color amarillo. En caso de manchado o hemorragia intermenstrual mientras toma **KALA MD 24 Folic**, instruya a la paciente para que continúe tomando **KALA MD 24 Folic** según el régimen descripto anteriormente. Informe a la paciente que este tipo de sangrado generalmente es transitorio o sin importancia; No obstante, en caso de hemorragia persistente y prolongada, la paciente deberá consultar con su médico.

A pesar de que la posibilidad de que se produzca un embarazo es baja si **KALA MD 24 Folic** se utiliza según las instrucciones, ante la falta de la hemorragia por deprivación, se deberá considerar la posibilidad de embarazo. Si la paciente no cumplió con el esquema posológico prescripto (olvidó tomar uno o más comprimidos o comenzó a tomarlos más tarde), considere la posibilidad de embarazo en el momento de la primer falta y tome la medidas diagnósticas adecuadas. Si la paciente cumplió el régimen prescripto y presenta una falta durante dos periodos consecutivos, se deberá descartar el embarazo. Suspenda el uso de **KALA MD 24 Folic** si se confirma el embarazo.

El riesgo de embarazo aumenta con el olvido de la toma de cada comprimido color amarillo. Si la hemorragia intermenstrual se presenta después de haber olvidado tomar los comprimidos, la hemorragia sería transitoria y sin consecuencia alguna. Si la paciente olvida tomar uno o más comprimidos blancos, estará protegida contra el embarazo siempre y cuando comience a tomar un nuevo ciclo de comprimidos color amarillo en el día adecuado.

La mujer en el periodo de posparto que no amamanta o tras haber sufrido un aborto espontáneo en el segundo trimestre, puede comenzar a tomar **KALA MD 24 Folic** a

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 8752
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 560 MESA DE ENTRADAS

partir de las cuatro semanas posparto debido a que existe un mayor riesgo de tromboembolismo si comienza a utilizarlos antes de ese período. Si la paciente comienza a tomar **KALA MD 24 Folic** durante el posparto y aún no ha menstruado, evaluar la posibilidad de embarazo e informar acerca del uso de un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado **KALA MD 24 Folic** durante 7 días consecutivos.

- Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:

Si la paciente se retrasa menos de 12 horas en la toma de cualquier comprimido amarillo, la protección anticonceptiva no se reduce. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si la paciente se retrasa más de 12 horas en la toma de cualquier comprimido amarillo, la protección anticonceptiva puede reducirse. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos reglas básicas siguientes:

1. No se debe suspender la toma de comprimidos por más de 4 días.
2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Por lo tanto se aconseja lo siguiente:

- Día 1-7

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significará tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además durante los 7 día siguientes debe utilizar un método de barrera, como un condón. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 día previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuando más cerca esté de la fase de comprimidos recubiertos blancos sin hormonas, mayor es el riesgo de un embarazo.

- Día 8-14

La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado los comprimidos correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así o si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

- Día 15-24

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 561 MESA DE ENTRADAS

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos recubiertos blancos sin hormonas. No obstante, se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Si realiza una de las dos conductas siguientes siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta terminar los comprimidos recubiertos de color amarillo. Deben desecharse los 4 comprimidos recubiertos blancos sin hormonas. Debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que tenga un sangrado por deprivación hasta el final de los comprimidos recubiertos de color amarillo que contienen hormona del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico.
2. También se le puede aconsejar a la mujer la interrupción de la toma de los comprimidos recubiertos de color amarillo del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 4 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvidó la tomar los comprimidos amarillos y posteriormente no tiene sangrado por deprivación en la fase de comprimidos recubiertos blancos sin hormonas, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Se pueden ignorar los comprimidos recubiertos olvidados de color blanco sin hormonas. No obstante, deben desecharse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos recubiertos blancos sin hormonas. Los siguientes consejos sólo se refieren al olvido de los comprimidos recubiertos de color amarillo con hormonas.

- Consejo en caso de trastornos gastrointestinales:

En caso de vómitos o diarrea intensos, es posible que el fármaco no se absorba correctamente, por lo cual es necesario adoptar un método anticonceptivo adicional. Si se presentan vómitos dentro de las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se puede considerar como si no hubiera tomado el mismo.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 562 MESA DE ENTRADAS

- Suplementación con folatos:

Se recomienda a las mujeres en edad fértil el consumo de ácido fólico en una dosis de por lo menos 0,4 mg (400 mcg) por día. Tener en cuenta si la paciente toma algún suplemento que contenga folatos antes de indicar **KALA MD 24 Folic**, Asegúrese de continuar la suplementación con folatos en caso de que la mujer suspenda el uso de **KALA MD 24 Folic** debido al embarazo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier componente de la fórmula.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia suprarrenal
- Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular
- Presencia de factores de riesgo de trombosis arterial o venosa, por ejemplo mujeres comprendidas dentro de lo siguiente:

Fumadoras, mayores de 35 años. Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, actual o anterior. Enfermedad cerebrovascular. Coronariopatías . Enfermedades trombogénicas valvulares o del ritmo cardiaco (por ejemplo endocarditis bacteriana subaguda con vasculopatías o fibrilación auricular). Hipercoagulopatías congénitas o adquiridas. Hipertensión arterial no controlada. Diabetes mellitus con vasculopatias. Cefaleas con síntomas neurológicos focales o migrañas con o sin aura, si fuera mayor de 35 años.

- Hemorragia vaginal anormal sin diagnosticar
- Cáncer de mama u otro cáncer estrógeno o progestágeno dependiente, actual o anterior
- Tumores hepáticos, benignos o malignos, o enfermedades hepáticas severas
- Embarazo conocido o sospechado.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
Lic. DIRECTOR TÉCNICO
M.P 8762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 563 MESA DE ENTRADAS

Advertencias y Precauciones:

No utilice KALA MD 24 Folic si fuma y es mayor de 35 años. El hábito de fumar aumenta el riesgo de efectos adversos cardiovasculares (trastornos cardíacos y vasculares) con el uso de anticonceptivos orales, incluso la muerte por infarto de miocardio, coágulos o accidente cerebrovascular. Este riesgo aumenta con la edad y con la cantidad de cigarrillos que fuma.

Enfermedades tromboembólicas y otras vasculopatías:

SUSPENDA KALA MD 24 Folic SI OCURRE UN EVENTO TROMBOTICO ARTERIAL O VENOSO

Basado en información actualmente disponible , los ACO combinados que contienen drospirenona con 0.03 mg de Etinil Estradiol ,pueden estar asociados a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con los ACO combinados que contienen el gestágeno levonorgestrel o algunos otros gestágenos. Distintos tipos de estudios ya sean epidemiológicos , de cohorte retrospectivos o de otros diseños compararon el riesgo de TEV en usuarias de ACO combinados que contienen drospirenona 3mg y Etinilestradiol 0.03mg versus lo ACO que contienen levonorgestrel mostraron que este riesgo osciló de ninguno a uno tres veces mayor.

Factores de alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC)

- Tabaquismo y edad mayor de 35 años
- Menos de 21 días posparto o 21 - 42 días posparto con otros factores de riesgo
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar
- Trombofilia hereditaria, incluso síndrome antifosfolipídico
- Enfermedad intestinal inflamatoria extensa activa, cirugía, inmovilización, uso de corticoides, deficiencia de vitaminas o deshidratación
- Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolipídicos positivos

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta en las usuarias de anticonceptivos orales (AO), 3–9/ 10.000 años-mujer, frente a las no usuarias que no están embarazadas y no toman hormonas: 1-5/10.000 años-mujer. Algunos datos indican que el uso de anticonceptivos orales que contienen drospirenona

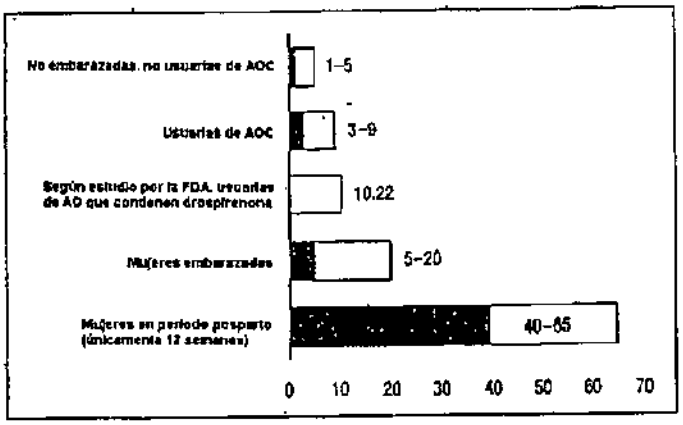
Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 9752
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 564 FECHA DE ENTRADA

presentan un riesgo más alto(10,22/10.000) frente al uso de AOC que contienen otros progestágenos. Sin embargo, este riesgo es aún muy bajo y mucho más bajo que el riesgo de tromboembolismo durante el embarazo ,aproximadamente 5-20/10.000 años-mujer, y el periodo de posparto: 40-65/10.000 años-mujer (figura 1).

Figura 1: Probabilidad de desarrollar un coágulo de sangre



Probabilidad de desarrollar un coágulo sanguíneo (Número de mujeres con un coágulo sanguíneo por 10.000 años-mujer).
AOC: Anticonceptivos Orales Combinados.
Adaptada de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU., Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Información actualizada acerca del riesgo de coágulos sanguíneos en mujeres que toman anticonceptivos orales que contienen drospirenona, Silver Spring (MD) ; FDA 2012. Disponible en http://.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.

Un estudio financiado por la FDA publicado en Octubre de 2011 llegó a la conclusión de que el uso (es decir nuevo uso, reemplazo de otro AO combinado, o continuación del uso del AO actual) de un anticonceptivo oral que contiene drospirenona y etinilestradiol (3 mg de drospirenona y 30 microgramos de etinilestradiol) estuvo asociado con un aumento de 1,74 en el riesgo de tromboembolismo venoso con relación a otros AO combinados de bajas dosis (0,1 mg de levonorgestrel y 20 microgramos de etinilestradiol; 0,15 mg de levonorgestrel y 30 microgramos de etinilestradiol; 1 mg de acetato de noretindrona y 20 microgramos de etinilestradiol ; y 0,18 – 0,25 mg de norgestimato y 35 microgramos de etinilestradiol).

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 565 HORA DE ENTRADA

Suspenda el uso de **KALA MD 24 Folic** en caso de que se presente trombosis venosa profunda o arterial. A pesar de que el uso de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, el embarazo lo aumenta en un mayor grado.

El riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que utilizan anticonceptivos combinados orales es 3 a 9 por 10.000 mujeres-año. El riesgo es mayor durante los primeros seis (6) meses de uso de anticonceptivos orales combinados. Asimismo, el uso de anticonceptivos aumenta el riesgo de trombosis arterial como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo de estos eventos. El riesgo de enfermedades tromboembólicas debido al uso de anticonceptivos orales desaparece gradualmente luego de suspender el uso de los anticonceptivos combinados orales.

El TEV puede afectar las piernas, el pulmón, los ojos, el corazón o el cerebro.

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

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

Se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar., aumento de la temperatura de la pierna afectada; enrojecimiento o despigmentación de la piel de las piernas..

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

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 566 FECHA DE ENTRADA

entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos, dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir, dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

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

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

Suspenda el uso de **KALA MD 24 Folic** por lo menos 4 semanas antes y 2 semanas después de una cirugía mayor y otras intervenciones que presentan un riesgo elevado de tromboembolismo.

Comience a tomar **KALA MD 24 Folic** a partir de las 4 semanas posparto si no amamanta. El riesgo de tromboembolismo posparto disminuye a partir de la tercera semana posparto, momento a partir del cual, aumenta el riesgo de ovulación.

Se ha demostrado que los AOC aumentan tanto los riesgos relativos como atribuibles de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), a pesar de que en general, el riesgo es más alto en mujeres mayores (>35 años de edad), hipertensas y fumadoras. Asimismo, los AOC pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres con otros factores de riesgos subyacentes.

Se deben utilizar los anticonceptivos con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Suspender el uso de **KALA MD 24 Folic** ante la pérdida inexplicable de la visión, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares en la retina. Se debe realizar una evaluación para determinar la presencia de trombosis venosa de la retina.

-Hiperkalemia:

KALA MD 24 Folic contiene 3 mg del progestágeno drospirenona, que posee una actividad antimineralocorticoide, con un potencial de hiperpotasemia en pacientes con alto riesgo, comparable a una dosis de 25 mg de espironolactona. No se debe utilizar **KALA MD 24 Folic** en pacientes con enfermedades que predisponen a la

Dr. VICENTE ANDRÉS GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9783
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 567 FECHA DE ENTRADA

hiperpotasemia (ej.: insuficiencia renal, disfunción hepática e insuficiencia suprarrenal). Se deberán controlar las concentraciones séricas de potasio en las mujeres que reciben un tratamiento diario, a largo plazo, por enfermedades crónicas con medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico, durante el primer ciclo de tratamiento. Los medicamentos que pueden aumentar las concentraciones de potasio séricos son: inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, heparina, antagonistas de la aldosterona y AINE.

- Cáncer de mama y de los órganos genitales:

Las mujeres con cáncer de mama actual o anterior no deben utilizar **KALA MD 24 Folic** debido a este tipo de cáncer es un tumor hormono-dependiente

Existen datos fehacientes por los cuales los AOC no aumentan la incidencia de cáncer de mama.

Algunos estudios indican que los AOC están asociados con un aumento en el riesgo de cáncer de cuello uterino o neoplasia intraepitelial. No obstante, existen controversias acerca de hasta qué punto estos hallazgos podrían deberse a las diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

- Enfermedad hepática:

Se deberá suspender el uso de **KALA MD 24 Folic** en caso de que se desarrolle ictericia. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con disfunciones hepáticas. Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática y se excluya la causalidad de los AOC.

Los adenomas hepáticos están asociados con el uso de AOC. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Los estudios han demostrado un aumento en el riesgo de desarrollar carcinomas hepatocelulares en mujeres que utilizan AOC por un período prolongado (>8 años). No obstante, el riesgo atribuible de cáncer de hígado en mujeres que utilizan AOC es menos de uno por millón de usuarias.

La colestasis inducida por AOC puede presentarse en mujeres con antecedentes de colestasis del embarazo. Las mujeres con antecedentes de colestasis inducida por AOC pueden presentar recidiva con el uso subsiguiente de anticonceptivos combinados orales.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9752
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 568 FECHA DE ENTRADA

- Hipertensión:

En las mujeres con hipertensión adecuadamente controlada, se deberá controlar la presión arterial y suspender el uso de **KALA MD 24 Folic** en caso de que la presión arterial aumente significativamente. Las mujeres con hipertensión no controlada o con hipertensión con vasculopatías no deben utilizar AOC.

Se ha informado un aumento de la presión arterial en las mujeres que utilizan AOC, siendo más común en mujeres mayores y con el uso prolongado. La incidencia de hipertensión aumenta a medida que aumentan las concentraciones de progestágenos.

- Colecistopatía:

Los estudios indican un pequeño aumento en el riesgo relativo de desarrollar colecistopatías en las mujeres que utilizan anticonceptivos combinados orales.

- Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos:

Se debe controlar atentamente a las mujeres prediabéticas o diabéticas que utilizan **KALA MD 24 Folic** Los AOC pueden disminuir la tolerancia a la glucosa en forma lineal a la dosis.

Considerar un método anticonceptivo alternativo en mujeres con dislipidemia no controlada. Es posible que una pequeña cantidad de mujeres manifiesten alteraciones adversas en las concentraciones de lípidos mientras utilizan AOC.

Las mujeres con *hipertrigliceridemia*, o antecedentes familiares de esta enfermedad, pueden presentar un mayor riesgo de pancreatitis mientras utilizan AOC.

- Cefaleas:

Si la mujer que recibe AOC desarrolla nuevas cefaleas que son recurrentes, persistentes o intensas, se deberá evaluar la causa y suspender el uso de **KALA MD 24 Folic** si fuera indicado.

Un aumento en la frecuencia e intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para suspender inmediatamente el uso de AOC.

- Hemorragias irregulares:

A menudo, pacientes que utilizan AOC presentan hemorragias irregulares (hemorragias intermenstruales o intracíclicas) y manchado intermenstrual, especialmente durante los tres primeros meses de uso. Si la hemorragia persiste o se presenta después de los ciclos previamente regulares, compruebe la posibilidad de embarazo o cáncer. Si se excluye el cáncer o embarazo, las hemorragias

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 569 MESA DE ENTRADAS

irregulares se resuelven paulatinamente o mediante el reemplazo por otros anticonceptivos combinados orales.

En base a los registros de las pacientes de dos estudios clínicos sobre anticonceptivos, entre el 6% del 25% de las mujeres experimentaron hemorragias irregulares por ciclo de 28 días. Un 1,1% suspendieron el uso de AOC debido a trastornos menstruales entre ellos hemorragia intermenstrual, menorragia y metrorragia.

Las mujeres que utilizan **KALA MD 24 Folic** pueden no presentar la hemorragia por deprivación, aunque no estén embarazadas con una frecuencia de 6% a 10%. Algunas mujeres pueden presentar amenorrea u oligomenorrea *"post-pildora"* (posterior a la finalización del uso de anticonceptivos), especialmente si la paciente presentó esa condición anteriormente.

En caso de que no se presente la hemorragia por deprivación, considere la posibilidad de embarazo. Si la paciente no cumplió con el régimen posológico indicado (olvidó tomar uno o más comprimidos activos o comenzó con posterioridad el día que debería haber empezado a tomarlo), considerar la posibilidad de embarazo ante la ausencia de la primera menstruación y tome las medidas diagnósticas adecuadas. Si la paciente ha cumplido con el régimen posológico prescripto y presenta dos faltas consecutivas, excluya la posibilidad de embarazo.

Uso de anticonceptivos combinados orales antes o al comienzo del embarazo

Se ha demostrado, a través de estudios epidemiológicos extensivos, que no existe un mayor riesgo de defectos congénitos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales antes del embarazo. Asimismo, los estudios no indican efecto teratogénico alguno, especialmente con relación a anormalidades cardíacas o defectos en la reducción del tamaño de las extremidades, cuando se toman inadvertidamente al comienzo del embarazo. Suspenda el uso de **KALA MD Folic** en caso de confirmar el embarazo y comience a tomar un suplemento prenatal de vitaminas que contenga folatos.

No se deben utilizar AOC para inducir la hemorragia de privación, como prueba de embarazo.

- Depresión:

Se debe controlar atentamente a las mujeres con antecedentes de depresión y suspender el uso de **KALA MD 24 Folic** en caso de recurrencia de depresión de alto grado.

Dr. VICENTE LUIS GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 570 MESA DE ENTRADAS

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema. Rara vez, se presenta cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma en el embarazo. Las mujeres con predisposición al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras utilizan anticonceptivos combinados orales.

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

KALA MD Folic no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

INFORMACION PARA el PROFESIONAL y la PACIENTE:

- Corresponde a los médicos y a sus pacientes decidir la elección de un AO, teniendo en cuenta los siguientes factores:
  - El mínimo aumento del riesgo de TEV posible en nuevas usuarias de AOC que contienen drospirenona frente a usuarias de AOC combinados sin drospirenona (10,22/10.000 años-mujer frente a 3-9/10.000 años-mujer) (Fig.1).
  - Preferencia de la paciente
  - Alternativas disponibles
- Las mujeres deben contar con una gran variedad de opciones anticonceptivas, entre ellas AOC que contienen drospirenona.
- Si una paciente está utilizado un AOC que contiene drospirenona y tolera el régimen, no es necesario suspender el uso de ese AOC.
- Cuando el médico receta cualquier AOC, deberá considerar los factores de riesgo de TEV de la paciente.

- Se debe informar a las pacientes que el hábito de fumar aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares graves con el uso de anticonceptivos orales combinados y que las mujeres fumadoras, mayores de 35 años no deben utilizar anticonceptivos orales combinados.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNARD S.A.

LABORATORIOS BERNARD S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 571 MESA DE ENTRADAS

- Se debe informar a las pacientes que el aumento del riesgo de TEV, frente a las mujeres que no utilizan anticonceptivos orales combinados, es más alto después iniciar o volver a iniciar (después de un intervalo mayor a 4 semanas sin tomar anticonceptivos) la toma del mismo anticonceptivo oral combinado u otro distinto.
- Se debe informar a las pacientes acerca del riesgo de TEV asociado con los anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona frente a los que contienen levonorgéstrel u otros progestágenos.
- Se debe informar las pacientes que KALA MD 24 Folic no protege contra la infección por el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Se debe recomendar a las pacientes leer las advertencias y precauciones asociadas con los anticonceptivos orales combinados.
- Se debe informar a las pacientes que KALA MD 24 Folic contiene drospirenona, por lo cual, puede aumentar los niveles de potasio. Informar a las pacientes, que deberán comunicar a su médico si padecen una enfermedad renal, hepática o de la glándula suprarrenal, debido a que en presencia de estas enfermedades puede causar graves trastornos cardíacos y de la salud. Asimismo, deberán informar a su médico si en la actualidad reciben diariamente un tratamiento prolongado con AINE, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos con potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, heparina o antagonistas de la aldosterona para tratar una enfermedad crónica.
- El uso de AOC no está indicado durante el embarazo. En caso de planificar un embarazo o si la mujer se embaraza durante el tratamiento con KALA Folic, se deberá suspender el uso. No obstante, se deberá informar a las mujeres sobre la necesidad de continuar recibiendo un aporte suficiente de folatos.
- Se debe informar a las pacientes que deberán tomar un comprimido todos los días a la misma hora. También deberá comunicarles cómo deben proceder en caso de que olviden tomar un comprimido.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 572 MESA DE ENTRADAS

- Se debe informar a las pacientes que deberán utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional si reciben inductores enzimáticos mientras utilizan anticonceptivos orales combinados.
- Se debe informar a las pacientes que amamantan o que desean amamantar, que los anticonceptivos orales combinados pueden reducir la producción de leche materna. Esto resulta poco probable cuando la lactancia está bien establecida.
- Se debe informar a las pacientes que comienzan a utilizar anticonceptivos orales combinados durante el posparto y que no han menstruado todavía, que deberán utilizar un método anticonceptivo alternativo durante los primeros 7dias.
- Se debe informar a las pacientes que pueden presentar anemorrea. En ese caso descartar el embarazo si la ausencia de menstruación es durante dos o más ciclos consecutivos.
- Las pacientes deberán comunicar si están recibiendo suplementos que contengan folatos .KALA MD 24 Folic contiene el equivalente a 0,4 mg (400 mcg) de ácido fólico.
- Se debe informar a las pacientes que deberán continuar recibiendo el suplemento de acido fólico si suspenden KALA MD 24 Folic debido al embarazo.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio.

El uso de anticonceptivos combinados orales altera los resultados de determinados análisis clínicos, entre ellos: factores de la coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa, unión a proteínas. Las mujeres que reciben un tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea pueden necesitar dosis más altas de la hormona tiroidea debido a que las concentraciones séricas de la globulina unida a la tiroides aumentan con el uso de anticonceptivos combinados orales. La drospirenona aumenta la actividad de renina plasmática y aldosterona plasmática inducida por su moderada actividad antimineralocorticoide.

Es posible que los folatos enmascaren la insuficiencia de vitamina B12.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 573 MESA DE ENTRADAS

Interacciones medicamentosas:

Consulte el prospecto de todos los medicamentos que en la actualidad toma, para obtener mayor información acerca de las interacciones con los anticonceptivos hormonales o de las posibles alteraciones enzimáticas que se pueden presentar.

Efectos de otros fármacos sobre los anticonceptivos combinados

Sustancias que reducen la eficacia de los anticonceptivos combinados orales: Los fármacos y los fitoterápicos que inducen ciertas enzimas, entre ellos las CYP3A4, pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos combinados orales o aumentar la hemorragia intermestrual. Algunos fármacos o fitoterápicos que pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales son: Fenitoína, Barbitúricos, Carbamazepina, Bosetán, Felbamato, Griseofulvina, Oxcarbazepina, Rifampicina, Topiramato y productos que contienen la Hierba De San Juan. Las mujeres deberán utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional cuando se utilizan inductores enzimáticos durante el uso conjunto y los 28 días posteriores, luego de suspender el uso del inductor enzimático para asegurar la fiabilidad del anticonceptivo.

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos combinados orales:

La coadministración de *atorvastatina* y ciertos AOC que contienen etinilestradiol aumenta aproximadamente un 20% los valores de la ABC para el etinilestradiol.

El ácido ascórbico y el acetaminofeno pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol, posiblemente al inhibir la conjugación.

Los inhibidores de la CYP3A4 tales como el itraconazol o ketoconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas hormonales.

Inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido: Se observaron alteraciones importantes (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos en algunos casos, ante la coadministración de inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH o inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido.

Antibióticos: Se han informado embarazos durante el uso de AOC y antibióticos.

Efectos sobre la drospirenona: los metabolitos principales de la drospirenona en el plasma humano se generan sin participación del sistema de citocromo P450. Por consiguiente, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de la drospirenona.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 9782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

MIN. M.A.T. FOLIO 574 ASESOR DE TRAMITES

Efectos de los anticonceptivos combinados orales sobre otros fármacos:

. Se ha demostrado que los AOC disminuyen considerablemente las concentraciones plasmáticas de *lamotrigina,* probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las crisis epilépticas; por consiguiente, es necesario ajustar la dosis de lamotrigina.

En estudios in vitro y clínicos no se indicó un potencial inhibitorio de la drospirenona hacia las enzimas CYP450 humanas en concentraciones clínicamente importantes .

. *Potasio sérico*: Existe un potencial de aumento de las concentraciones de potasio sérico en mujeres que toman **KALA MD 24 Folic** con otros fármacos que pueden aumentar el potasio sérico.

-*Hormonas tiroideas:* las mujeres que reciben un tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea pueden necesitar dosis más altas de la hormona tiroidea debido a que las concentraciones séricas de la globulina fijadora de hormonas tiroideas aumenta con el uso de AO.

Efectos de los folatos sobre otros fármacos:

Los folatos pueden modificar la farmacocinética o farmacodinamia de ciertos fármacos antifolatos, por ejemplo antiepilépticos (fenitoína), metotrexato o pirimetamina, pudiendo disminuir el efecto farmacológico de los fármacos antifolatos.

Efectos de otros fármacos sobre folatos:

Se ha informado que varios fármacos reducen las concentraciones de folatos mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (ej.: metotrexate y sulfasalazina) o al reducir la absorción de folatos (ej. colestiramina) o a través de mecanismos desconocidos (ej. Antiepilépticos tales como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y ácido valproico).

Embarazo:

Existe un leve riesgo de defectos congénitos en mujeres que inadvertidamente utilizan anticonceptivos combinados orales al principio del embarazo. En estudios epidemiológicos y en metaanálisis no se halló un mayor riesgo de defectos congénitos genitales o no genitales (incluso anormalidades cardíacas y defectos por reducción de las extremidades) luego de la exposición a anticonceptivos combinados orales a bajas dosis antes de la concepción o al principio del embarazo.

No se deben administrar los anticonceptivos combinados orales para inducir la hemorragia de privación como prueba de embarazo. No se deben utilizar los AOC durante el embarazo para tratar una amenaza de aborto o aborto espontáneo.

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
SUBDIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 575 ARCHIVO DE ESTRADOS

La mujeres que no amamantan pueden comenzar a utilizar AOC a partir de la cuarta semana postparto.

Lactancia:

Cuando fuere posible se recomienda a la madre que amamanta utilizar otros métodos anticonceptivos hasta el destete. Los anticonceptivos orales que contienen estrógeno pueden disminuir la producción de la leche materna. Es poco probable que ocurra una vez que la lactancia está adecuadamente establecida; no obstante puede ocurrir en cualquier momento de la lactancia en algunas mujeres. En la leche materna se encuentran pequeñas cantidades de esteroides de anticonceptivos orales y/o metabolitos.

Hasta la fecha, los estudios indican la ausencia de efectos adversos por folatos en lactantes.

Uso en pediatría y adolescencia:

Se estableció la seguridad y eficacia de AOC en mujeres en edad fértil. Se espera que presente la misma seguridad y eficacia en adolescentes pospúberes menores y mayores de 18 años. Este producto no está indicado para su uso antes de la menarquia

Uso en ancianas:

No se estudió esta asociación en mujeres posmenopáusicas, por lo cual su uso no está indicado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal:

KALA MD 24 Folic está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal

Luego de la administración de drospirenona 3 mg /día durante 14 días, las concentraciones séricas de drospirenona en personas con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml/min.) fueron comparables con las de personas con función renal normal (CLcr >80 ml/min.). Las concentraciones séricas de drospirenona fueron en promedio un 37% más altas en personas con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-50 ml/min.), frente a personas con función renal normal. El tratamiento con drospirenona no mostró efectos clínicamente significativos sobre la concentración sérica de potasio. A pesar de que no se observó hiperpotasemia en un estudio, en cinco de siete personas que continuaron recibiendo fármacos

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 8162
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 576 FECHA DE ENTRADA

ahorradores de potasio durante el estudio, las concentraciones séricas medias aumentaron hasta un 0,33 mEq/l. Por consiguiente, existe un potencial de hiperpotasemia en personas con insuficiencia renal cuyas concentraciones séricas de potasio están en el límite superior y que reciben concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio.

Pacientes con insuficiencia hepática:

KALA MD 24 Folic está contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas.

La exposición media a la drospirenona en mujeres con insuficiencia hepática moderada es aproximadamente tres veces mayor frente a la exposición en mujeres con función hepática normal.

Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad:

En un estudio de carcinogenicidad por vía oral, de 24 meses, en ratones, que recibieron una dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola o 1+0,01; 3 + 0,03 y 10+0,1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol 0,1 a 2 veces la exposición (ABC de drospirenona) de mujeres que reciben una dosis del anticonceptivo, se observó un aumento de carcinomas de la glándula de Harder en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona sola.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son:

- Hemorragia uterina irregular
- Náuseas
- Mastalgia
- Cefaleas
- Hemorragia genital inespecífica

La frecuencia es de $\geq$ al 3%.

Las reacciones adversas se agrupan por órganos y ordenan por frecuencia:

Frecuentes $\leq$ *a 1/10 a 1/100; Ocasionales: de 1/100 a 1/1000 ;*

Raras: de 1/1000 a 1/10.000 .

Cardiovasculares: Raras: eventos tromboembólicos venosos y arteriales (trombos pulmonares, trombosis venosa profunda, trombosis cerebral, trombosis de la retina, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), hipertensión (crisis hipertensiva)

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABO S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 577 MESA DE ENTRADAS

Hepatobiliares: *Ocasionales:* colecistopatías, trastornos de la función hepática. *Raras*: tumores hepáticos

Generales: *Ocasionales* hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)

Metabólicas y de la nutrición: *Raras* hiperpotasemia, hipertrigliceridemia, alteraciones en la tolerancia de la glucosa o efecto sobre la resistencia de insulina periférica (diabetes mellitus).

Dermatológicas: Ocasionales: cloasma, angioedema. *Raras*: eritema nudoso, eritema multiforme.

Gastrointestinales: *Frecuentes*: náuseas. *Raras*: enfermedad inflamatoria del intestino.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: *Raras:* lupus eritematoso sistémico.

Neurosiquiátricas: Frecuentes: Labilidad emocional, depresión, humor depresivo, migraña. *Ocasionales*: disminución o pérdida de la libido.

Sobredosificación:

No hay informes sobre efectos tóxicos graves por sobredosis, incluso por ingesta en niños. La sobredosis puede causar hemorragia por deprivación en mujeres y náuseas.

No obstante, la drospirenona es un análogo de la espironolactona que posee propiedades antimineralocorticoide. Se debe controlar la concentración sérica de potasio y sodio y observar a la paciente por signos de acidosis metabólica.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777"
"Mantener fuera del alcance de los niños"
Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

Presentación: 1 y 3 blister calendario con 24 comprimidos color amarillo y 4 comprimidos blancos. Hospitalarios por 100 y 500 blister.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 578 MESA DE ENTRADAS

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

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

TEL.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Cuidado Femenino

Elaboración: Terrada 2346, C 1416 ARZ, CABA y Av. J. B. Justo 7669, C1407 FBB, CABA.

Acondicionamiento: Tres Arroyos 329, UF43, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Prov. de Bs. As.

Fecha de última revisión: .../.../...

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Dra. SUSANA L. ESTRADA
APODERADA

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOIR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.