



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

DISPOSICIÓN Nº **7 3 8 2**

BUENOS AIRES, **23 NOV 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020846-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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.

5.
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.

Pq



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

7 3 8 2

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

5.
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

97



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7382

especialidad medicinal de nombre comercial MADELEN y nombre/s genérico/s DROSPIRENONA + ETINILESTRADIOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - 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 3° - 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 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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



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

DISPOSICIÓN N° 7382

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese 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 N°:1-0047-0000-020846-09-3

DISPOSICIÓN N°: 7382

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD
MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

7 3 8 2

Nombre comercial: MADELEN

Nombre/s genérico/s: DROSPIRENONA + ETINILESTRADIOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: MADELEN.

Clasificación ATC: G03AA12.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 30 MCG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO (ACTIVO) CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 30 MCG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ALMIDON PREGELATINIZADO 10 MG , ALMIDON DE MAIZ 8 MG,
POVIDONA K 30 3,2 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO -

7

8/7



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

7382

POLIETILENGLICOL - TALCO 2,36 MG, CROSCARMELOSA SODICA 1,2 MG,
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 MG, POLISORBATO 80 0,7 MG, OXIDO DE
HIERRO AMARILLO, 0,04 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82,4 MG.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO (INACTIVO) CONTIENE:

ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO / DIÓXIDO DE TITANIO
/ PEG 3000 / TALCO 2.4 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA /
POVIDONA / CROSPVIDONA C.S.P. 82.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS AMARILLOS Y 7
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Contenido por unidad de venta: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS
AMARILLOS Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30° C; PRESERVAR DE LA
LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: MADELEN MD.

Clasificación ATC: G03AA12 .



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

7 3 8 2

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 20 MCG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO (ACTIVO) CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 20 MCG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 MG , CROSCARMELOSA SODICA 1,2 MG, POLISORBATO 80 0,7 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,04 MG, POVIDONA K 30 3,2 MG, ALMIDON DE MAIZ 8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82,4 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 2,36 MG.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO (INACTIVO) CONTIENE:

ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO / DIÓXIDO DE TITANIO / PEG 3000 / TALCO 2.4 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA / POVIDONA / CROSPVIDONA C.S.P. 82.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Contenido por unidad de venta: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Handwritten signature and mark.



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

7382

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30° C; PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: MADELEN MD 24.

Clasificación ATC: G02AA12.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 20 MCG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO (ACTIVO) CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 20 MCG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 MG , CROSCARMELOSA SODICA 1,2 MG, POLISORBATO 80 0,7 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,04 MG, POVIDONA K 30 3,2 MG, ALMIDON DE MAIZ 8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82,4 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 2,36 MG.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO (INACTIVO) CONTIENE:

ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO / DIÓXIDO DE TITANIO / PEG 3000 / TALCO 2.4 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA / POVIDONA / CROSPVIDONA C.S.P. 82.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

7 3 8 2

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y 4
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Contenido por unidad de venta: 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y
4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30° C; PRESERVAR DE LA
LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **7 3 8 2**

8


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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

7 3 8 2

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsingher'.

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-020846-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **7382**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MADELEN

Nombre/s genérico/s: DROSPIRENONA + ETINILESTRADIOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: MADELEN.

Clasificación ATC: G03AA12.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 30 MCG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

↙



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

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO (ACTIVO) CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 30 MCG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ALMIDON PREGELATINIZADO 10 MG , ALMIDON DE MAIZ 8 MG,
POVIDONA K 30 3,2 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO -
POLIETILENGLICOL - TALCO 2,36 MG, CROSCARMELOSA SODICA 1,2 MG,
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 MG, POLISORBATO 80 0,7 MG, OXIDO DE
HIERRO AMARILLO, 0,04 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82,4 MG.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO (INACTIVO) CONTIENE:

ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO / DIÓXIDO DE TITANIO
/ PEG 3000 / TALCO 2.4 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA /
POVIDONA / CROSPVIDONA C.S.P. 82.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS AMARILLOS Y 7
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Contenido por unidad de venta: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS
AMARILLOS Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30° C; PRESERVAR DE LA
LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

↙



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: MADELEN MD.

Clasificación ATC: G03AA12 .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 20 MCG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO (ACTIVO) CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 20 MCG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 MG , CROSCARMELOSA SODICA 1,2 MG, POLISORBATO 80 0,7 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,04 MG, POVIDONA K 30 3,2 MG, ALMIDON DE MAIZ 8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82,4 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 2,36 MG.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO (INACTIVO) CONTIENE:

ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO / DIÓXIDO DE TITANIO / PEG 3000 / TALCO 2.4 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA / POVIDONA / CROSPVIDONA C.S.P. 82.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.



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

Contenido por unidad de venta: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30° C; PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: MADELEN MD 24.

Clasificación ATC: G02AA12.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 20 MCG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO ROJO (ACTIVO) CONTIENE:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 20 MCG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,8 MG , CROSCARMELOSA SODICA 1,2 MG, POLISORBATO 80 0,7 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 10 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,04 MG, POVIDONA K 30 3,2 MG, ALMIDON DE MAIZ 8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 82,4 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 2,36 MG.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO (INACTIVO) CONTIENE:

ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO / DIÓXIDO DE TITANIO



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

/ PEG 3000 / TALCO 2.4 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO 0.8 MG, LACTOSA /
POVIDONA / CROSPVIDONA C.S.P. 82.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y 4
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Contenido por unidad de venta: 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ACTIVOS ROJOS Y
4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS INACTIVOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30° C; PRESERVAR DE LA
LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

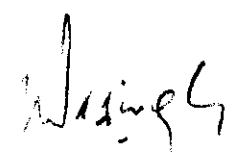
Se extiende a MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. el Certificado N°

55915, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **23 NOV 2010**

de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7382


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

7382



Proyecto de Prospecto Interno
Industria Argentina

MADELEN MD 24
DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 20 µg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

COMPOSICION: Cada comprimido recubierto rojo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg, Etinilestradiol 20 µg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 10 mg, Almidón de maíz 8 mg,

Povidona K 30 3,2 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco 2,36 mg, Croscarmelosa sódica 1,2 mg, Estearato de magnesio 0,8 mg, Polisorbato 80 0,7 mg, Oxido de hierro rojo 0,04 mg, Lactosa c.s.p 82,4 mg

Cada comprimido blanco (inactivo) contiene:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco 2,4 mg, Estearato de magnesio 0,8 mg, Lactosa/Povidona/Crospovidona c.s.p. 82,4 mg

ACCION TERAPEUTICA

Anovulatorio oral. Código ATC: G03AA12


INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

ACCION FARMACOLOGICA

El efecto sinérgico del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) desde el comienzo del ciclo ovárico, inhibe la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotrofinas.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



Específicamente, los progestágenos inhiben la liberación de hormona luteinizante (LH), necesaria para la ovulación, y los estrógenos inhiben la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH). Como resultado de estos cambios, generalmente se inhibe la ovulación. Otros efectos incluyen el retraso madurativo del endometrio y la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período ovulatorio. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan inhibiendo a las gonadotrofinas.


En estudios preclínicos de unión a los receptores se demostró que la Drospirenona, que es un análogo de la espironolactona, tiene gran afinidad por los receptores de progesterona y mineralocorticoides y menor afinidad (similar a la progesterona) por los receptores androgénicos.

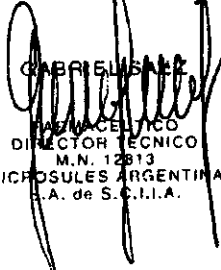
No se observó unión a los receptores estrogénicos. En dosis terapéuticas Drospirenona también presenta propiedades antiandrógenos y leves propiedades mineralocorticoides. No presenta ningún efecto estrogénico, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Esto otorga a la Drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona. De los estudios clínicos se deduce que las leves propiedades mineralocorticoides de Drospirenona-Etinilestradiol tienen un leve efecto natriurético.

FARMACOCINÉTICA

Drospirenona

Absorción: Drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Luego de una sola administración oral se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml dentro de 1 a 2 horas y su biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La simultánea ingestión de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad. Al cabo de la toma oral la distribución de la Drospirenona en suero desciende en dos etapas caracterizadas por tiempos medios de $1,6 \pm 0,7$ horas y $27,0 \pm 7,6$ horas. Solo el 3% al 5% de las concentraciones totales de Drospirenona en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. Drospirenona se une a la albúmina sérica y


 Srta. MONICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 GABRIEL SAUER
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.L.A.



no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (corticoid binding globulin, CBG). El aumento de la SHBG inducido por Etinilestradiol no afecta la unión de Drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de Drospirenona es de 3,7- 4,2 l/kg. La metabolización de Drospirenona es completa. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la Drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; ambos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos in vitro, Drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4.

La tasa de eliminación del suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg. La eliminación de Drospirenona se produce en dos fases de disminución sérica.


La fase de eliminación final se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La Drospirenona no se excreta en forma inalterada y sus metabolitos se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

Etinilestradiol

Luego de la ingestión del Etinilestradiol la absorción es rápida y completa.

Después de la administración de 0,03 mg, se logra un valor máximo de concentración en plasma de 100 pg./ml en 1 a 2 horas. Etinilestradiol sufre un efecto inactivador de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, siendo la biodisponibilidad aproximadamente entre 38 y 48%. Es metabolizado en el hígado por enzimas del complejo enzimático del citocromo P450. Se elimina con la orina y las heces como conjugados glucurónidos y sulfatos alcanzando, posteriormente, la circulación enterohepática. La vida media de eliminación es de $18 \pm 4,7$ horas. Etinilestradiol se distribuye uniéndose en gran medida de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del Etinilestradiol es de 2,8-8,6 l/kg de peso corporal y se une aproximadamente en un 98% con proteínas del plasma. Etinilestradiol


 Sra. MONICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 GABRIEL NOEL
 F. CALUJINO
 DIRECTOR TÉCNICO
 C.A.N. 1283
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C. I.A.

7382



induce la síntesis de la globulina de SHBG y la globulina CBG en el hígado. Durante el tratamiento con 0,03 mg de etinilestradiol la concentración en plasma de SHBG aumenta de 70 a aproximadamente 350 nmol/l. Etinilestradiol pasa en cantidad reducida a la leche materna al 0,02% de la dosis.

Etinilestradiol presenta un metabolismo que es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que oscila entre 2,3 y 7,0 ml/min/kg. Las concentraciones séricas de Etinilestradiol disminuyen con una eliminación en dos fases, caracterizadas por vidas medias de 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. Etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos del Etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día aproximadamente. En situaciones especiales tales como en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda (ver Contraindicaciones) está contraindicado. Existe la posibilidad potencial de que se presente hiperpotasemia en las pacientes con deterioro renal cuyo potasio sérico esté en el rango de referencia más alto y que estén, concomitantemente, utilizando drogas ahorradoras de potasio.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Iniciar el tratamiento con el producto el primer día del ciclo menstrual, es decir el primer día de la menstruación. Comenzar con el comprimido rojo (activo) correspondiente al día de la semana de la toma, continuar con 1 comprimido todos los días, respetando el orden indicado en el envase, hasta finalizar los 24 comprimidos rojos (activos), seguido de los 4 comprimidos blancos (inertes). Luego, comenzar un nuevo envase procediendo nuevamente en la forma antes indicada. De esta manera comenzará un nuevo envase el mismo día de la semana en que se inició el anterior. • Si no se ha usado ningún anticonceptivo

Sra. MONICA SUSANA GUALD,
APODERADA

GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
A.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.I.A.


7382



hormonal previamente (en el mes anterior): los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). También se puede empezar en los días 2-5, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC):
 - De 21 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar el producto el día siguiente al de la toma del último comprimido de su AOC anterior (día 22), ó a más tardar el día siguiente al periodo de descanso usual de 7 días (día 29).
 - De 28 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar el producto el día siguiente al periodo en que tomaba los comprimidos inertes (día 29) ó al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior (día 22).
- Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un dispositivo intrauterino (DIU) de liberación de progestágeno: la mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un DIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.
- Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre de embarazo: la mujer puede comenzar a tomarlo de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.
- Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre de embarazo: para mujeres lactantes, véase Embarazo y Lactancia. Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 a 28 después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.


Sr. MONICA SUSANA GUALDI
APODIFADA


GABRIEL SAENZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.U.I.A.



Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido: Los comprimidos blancos (inertes) olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse del envase para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos (inertes). La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de los comprimidos rojo (activos): la protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida.

La conducta a seguir en caso de olvido es: • Semana 1: la mujer 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.

Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté de la fase de toma de comprimidos blancos (inertes), mayor es el riesgo de un embarazo. • Semana 2: la mujer 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. • Semana 3 y 4: si la mujer olvida tomar dos comprimidos rojo (activos) seguidos, se debe descartar el resto de los comprimidos del envase y comenzar uno nuevo el mismo día. Si olvida tomar 3 o más comprimidos rojo (activos) seguidos durante cualquier semana debe descartar el resto de los comprimidos del envase y comenzar uno nuevo el mismo día. La mujer puede quedar embarazada si tiene relaciones sexuales en los 7 días siguientes a comenzar la

Sra. MONICA SUSANA GUALD,
A. MODEFADA

GABRIEL BARRA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12814
MICROVULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.





toma del nuevo envase. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo de barrera. La mujer puede no tener su período ese mes, pero es esperado que así suceda. Sin embargo, si no tiene su período dos meses seguidos, se deberá descartar la posibilidad de un embarazo. Si olvida tomar alguno de los 4 comprimidos blancos (inertes) deberá descartar esos comprimidos que no tomó y seguir tomando un comprimido por día hasta que el envase esté vacío. No necesita utilizar otro método anticonceptivo de barrera.

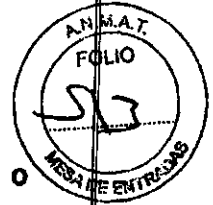
Consejos en caso de trastornos gastrointestinales: En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se aclaran en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, tomará el comprimido o comprimidos extra que necesite de otro envase.

CONTRAINDICACIONES

Las combinaciones de anticonceptivos orales no deben administrarse en las circunstancias indicadas a continuación. • Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar actual o previa. - Trombosis arteriales anteriores o existentes. - Accidente cerebrovascular. Infarto de miocardio o trastornos - Presencia de factores de riesgo de trombosis arterial. -Diabetes mellitus con compromiso vascular -Hipertonía grave. -Trastornos importantes del metabolismo lipídico. - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosas o arteriales. - Trastornos de la coagulación. Insuficiencia renal o disfunción renal. Insuficiencia adrenal- Afección hepática severa existente o anterior.- Migraña con síntomas neurológicos focales. -Tumores hepáticos existentes o anteriores benignos o malignos.- Patologías malignas conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las glándulas mamarias, si son influenciadas por hormonas sexuales. - Hemorragias vaginales no habituales de origen no


Sr. MONICA SUSANA GUALDI
AUTORIZADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECCION TECNICO
N. N. 12813
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

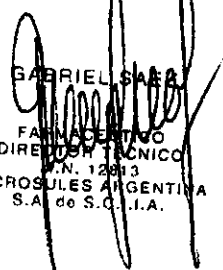


diagnosticado . -Ictericia colestásica del embarazo o ante presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante. Antecedentes de ictericia previa a la utilización de anticonceptivos orales combinados. Hipersensibilidad frente a uno de los principios activos o excipientes contenidos en el producto. Si alguno de estos trastornos se presentaran por primera vez durante la toma de éste anticonceptivo combinado, debe discontinuarse inmediatamente el mismo y comunicarse en forma inmediata con el Médico.

ADVERTENCIAS

Ante una situación de riesgo hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular antes de que decida empezar a usarlos. En caso de aparición, agravamiento, o exacerbación de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su Médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC. Trastornos circulatorios: Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente. Durante el empleo de todos los AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol) es de hasta 4 por 10.000 mujeres/año, frente a 0,5-3 por 10.000 mujeres/año en las mujeres no usuarias de AOC. La incidencia de TEV asociada al embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas/año. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC. Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAAZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
N.º 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

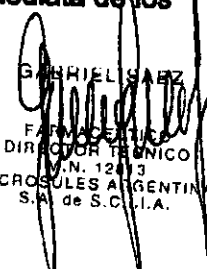
7 3 8 2

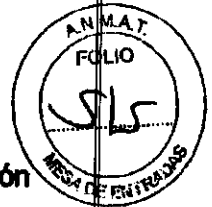


cerebrovascular pueden ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; abdomen agudo; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopía; alteraciones del habla o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo y trastornos motores. El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores: edad; tabaquismo (con un consumo importante y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años); antecedentes familiares positivos (p. ej., tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana).


Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC; obesidad (índice de masa corporal mayor de 30kg/m²); dislipoproteinemia; hipertensión; migraña; valvulopatía cardíaca; fibrilación auricular; inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (ver más información en la sección Embarazo y Lactancia). Otras causas médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes. Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los



Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

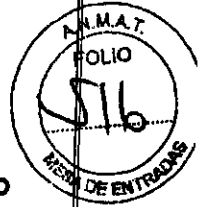

GABRIEL SAENZ
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO
N. 12413
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



AOC. Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol). Tumores: En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual que pueden inducir a error y a otros factores, como el papiloma virus humano (HPV). Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado. En usuarias de AOC se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
C.A.N. 12003
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.L.A.

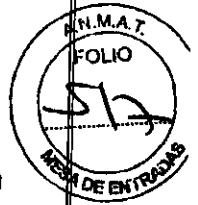


toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal. Otras advertencias: en pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio. Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC. Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. El efecto antiminerlocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otesclerosis.

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


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente. Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.


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

Disminución de la eficacia: La eficacia de los AOC puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos o si toma medicación concomitante como ciertos antibióticos.

Reducción del control de los ciclos: Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos. Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección Posología y Forma de Administración es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que falta o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

PRECAUCIONES


Srta. MONICA SUSANA GUALD.
AFODERADA


G. P. ...
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 1281
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. S.A.



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

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

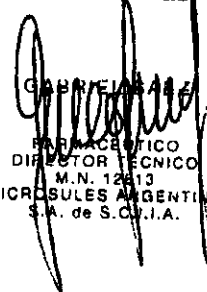
Trastornos del estado de ánimo: Las pacientes con antecedentes de depresión deben ser monitoreadas en forma estrecha. Discontinuar el tratamiento si se observan recaídas o recurrencias severas del cuadro depresivo.

Lentes de Contacto: Las pacientes que usan lentes de contacto y desarrollan trastornos visuales o intolerancia a las lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo.

Retención hidrosalina: Los AOC pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Los AOC deben ser prescritos con precaución y monitoreo estrecho en pacientes con patologías que pudiesen agravarse por la retención hidrosalina.

Interacciones Farmacológicas: *Efecto de otras drogas sobre los AOC:* las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura. *Metabolismo hepático:* pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas


Srta. MONICA SUSANA GUALD.
APODRADA


GABRIEL A. S.
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S. C. U. I. A.

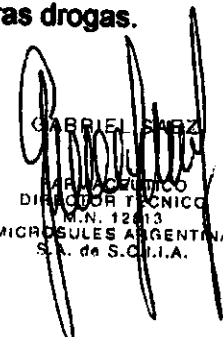
7382



sexuales (fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum*- hierba de San Juan). *Interferencia con la circulación enterohepática:* en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (p. ej., penicilinas, tetraciclinas). Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomiales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de los comprimidos activos del envase de AOC, se omitirán los comprimidos blancos (inactivos) y se empezará el siguiente envase del AOC. Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático afecten el metabolismo de la drospirenona. Otro grupo de drogas, como el ácido ascórbico y el paracetamol, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente inhibiendo su conjugación. La coadministración de atorvastatina y AOC aumenta los valores del área bajo la curva de la noretindrona y del etinilestradiol en, aproximadamente, un 30% y un 20% respectivamente. *Efecto de los AOC sobre otras drogas:* los AOC que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otras drogas. Se ha informado sobre un aumento en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, prednisolona y teofilina con la administración concomitante de AOC. Además, los AOC pueden inducir a la conjugación de otras drogas.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFOD-PRADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

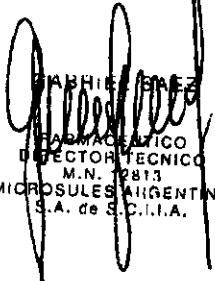


Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas de paracetamol y un incremento en el clearance de temazepam, ácido salicílico, morfina y clofibrato, cuando estas drogas eran administradas junto con AOC. Según estudios de inhibición *in vitro* y un estudio de interacción *in vivo* realizado con voluntarias usuarias de omeprazol como sustrato marcador, la drospirenona muestra escasa propensión a interactuar con el metabolismo de otros fármacos. *Otras interacciones:* existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman ese producto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Se trata de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II, ciertos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en un estudio de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) y un iECA no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas con respecto a placebo en las concentraciones de potasio sérico en mujeres posmenopáusicas levemente hipertensas bajo tratamiento de mantenimiento con enalapril. *Pruebas de laboratorio:* el uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (globulina transportadora de corticosteroides) y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática, inducidos por su leve actividad antimineralocorticoide.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastorno de la Fertilidad

En estudios de carcinogenicidad oral de 24 meses de duración, en ratones, con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 1 + 0.01, 3 + 0.03 y 10 + 0.1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de carcinomas de las glándulas de Harder en el grupo que recibió la


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


FABRICE SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 72813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



dosis más alta de drospirenona sola. En un estudio similar en ratas con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 0.3 + 0.003, 3 + 0.03 y 10 + 0.1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de feocromocitoma benignos y malignos en el grupo que recibió altas dosis de drospirenona. La drospirenona no fue mutagénica en pruebas in vitro e in vivo.

Embarazo y Lactancia

No está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento deberá interrumpirse su administración. Los datos disponibles sobre su uso durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos sobre el embarazo, la salud del feto o la del recién nacido. Todavía no se dispone de datos epidemiológicos relevantes. La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria:
No se han observado efectos.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección Advertencias. Se han comunicado los siguientes efectos secundarios:

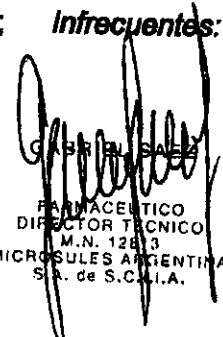
*Frecuencia de efectos secundarios: Comunes: > 1/100. Infrecuentes: < 1/100³
1/1.000 Raros: < 1/1.000.*

Sistema inmune: *Raros:* Asma.

Sistema endocrino: *Comunes:* Alteración de la menstruación, hemorragias irregulares, mamas sensibles; *Raros:* Secreción por pezón.

Sistema nervioso: *Comunes:* Cefaleas, depresión; *Infrecuentes:* Modificaciones de la libido.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAENZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1283
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



Auditivos: *Raros:* Hipoacusia.

Sistema circulatorio: *Comunes:* Cefaleas; *Infrecuentes:* Hipertensión, hipotensión; *Raros:* Tromboembolia.

Sistema gastrointestinal: *Comunes:* Malestar, náuseas.

Piel y sistema cutáneo: *Raros:* Acné, eccema, prurito.

Órganos urogenitales: *Comunes:* Leucorrea, candidiasis vaginal; *Infrecuentes:* Vaginitis.

Generales: *Raros:* Retención de líquidos, modificaciones en el peso corporal. Se informaron los siguientes efectos secundarios en usuarias de AOC (ver más información en la sección Advertencias). Alteraciones tromboembólicas venosas, alteraciones tromboembólicas arteriales, elevación de la presión arterial, tumores hepáticos, cloasma, aparición o agravamiento de estados en los cuales no se ha establecido con seguridad una relación de éstos con el uso de los AOC: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, cefaleas, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gravídico, corea de Sydenham, ictericia colestásica. La frecuencia de cáncer de mama diagnosticado es algo mayor en usuarias de los AOC. Dado que esta patología es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño comparado con el riesgo total de contraer cáncer de mama. No se conoce la relación con el uso de los AOC (ver más información en la sección Advertencias).

SOBREDOSIFICACION

No se dispone de experiencia clínica en relación a la sobredosis. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios preclínicos. Según la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

STO. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA

PHARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7382



Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.
Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Conservar preferentemente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz.

Presentación del producto

Envase calendario con 24 comprimidos recubiertos, rojos activos y 4 comprimidos blancos inactivos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires


Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Arengreen 830 CABA

Fecha última revisión:/.../...


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7 3 8 2



Proyecto de Rótulo y Etiquetas

Industria Argentina

Contenido: Envase Calendario con 28 comprimidos recubiertos

21 Comprimidos recubiertos amarillos, activos

7 Comprimidos recubiertos blancos, inactivos

MADELEN

DROSPIRENONA 3 mg – ETINILESTRADIOL 30 µg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote- Vencimiento

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto amarillo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg, Etinilestradiol 30 µg

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Almidón de maíz, Povidona K 30, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco,

Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Oxido de Hierro amarillo, Lactosa monohidrato c.s.p 82,4 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

Excipientes: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Lactosa/Povidona/Crospovidona c.s.p. 82,4 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar preferentemente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

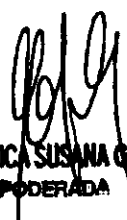
Ruta Panamericana Km 36,5


B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Arengreen 830 Ciudad Autónoma de Bs. As.


Sr. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

7 3 8 2



Proyecto de Prospecto Interno
Industria Argentina

MADELEN
DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 30 µg
Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto amarillo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg, Etinilestradiol 30 µg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 10 mg, Almidón de maíz 8 mg, Povidona K 30 3,2 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco 2,36 mg, Croscarmelosa sódica 1,2 mg, Estearato de magnesio 0,8 mg, Polisorbato 80 0,7 mg, Oxido de hierro amarillo 0,04 mg, Lactosa c.s.p 82,4 mg

Cada comprimido blanco (inactivo) contiene:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco 2,4 mg, Estearato de magnesio 0,8 mg, Lactosa/Povidona/Crospovidona c.s.p. 82,4 mg

ACCION TERAPEUTICA

Anovulatorio oral. Código ATC: G03AA12

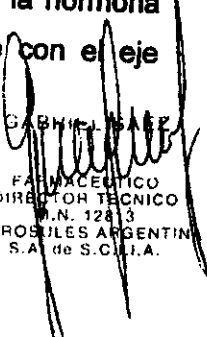
INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

ACCION FARMACOLOGICA

El efecto sinérgico del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) desde el comienzo del ciclo ovárico, inhibe la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL BARRA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
C.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotrofinas. Específicamente, los progestágenos inhiben la liberación de hormona luteinizante (LH), necesaria para la ovulación, y los estrógenos inhiben la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH). Como resultado de estos cambios, generalmente se inhibe la ovulación. Otros efectos incluyen el retraso madurativo del endometrio y la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período ovulatorio. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan inhibiendo a las gonadotrofinas.

En estudios preclínicos de unión a los receptores se demostró que la Drospirenona, que es un análogo de la espironolactona, tiene gran afinidad por los receptores de progesterona y mineralocorticoides y menor afinidad (similar a la progesterona) por los receptores androgénicos.

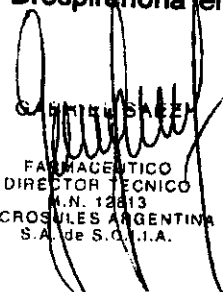
No se observó unión a los receptores estrogénicos. En dosis terapéuticas Drospirenona también presenta propiedades antiandrógenos y leves propiedades mineralocorticoides. No presenta ningún efecto estrógeno, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Esto otorga a la Drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona. De los estudios clínicos se deduce que las leves propiedades mineralocorticoides de Drospirenona-Etinilestradiol tienen un leve efecto natriurético.

FARMACOCINÉTICA

Drospirenona

Absorción: Drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Luego de una sola administración oral se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml dentro de 1 a 2 horas y su biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La simultánea ingestión de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad. Al cabo de la toma oral la distribución de la Drospirenona en suero descende en dos etapas caracterizadas por tiempos medios de $1,6 \pm 0,7$ horas y $27,0 \pm 7,6$ horas. Solo el 3% al 5% de las concentraciones totales de Drospirenona en


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


G. MARTÍN SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.S.I.A.



suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. Drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (corticoid binding globulin, CBG). El aumento de la SHBG inducido por Etinilestradiol no afecta la unión de Drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de Drospirenona es de 3,7- 4,2 l/kg. La metabolización de Drospirenona es completa. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la Drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; ambos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, Drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4.

La tasa de eliminación del suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg. La eliminación de Drospirenona se produce en dos fases de disminución sérica.

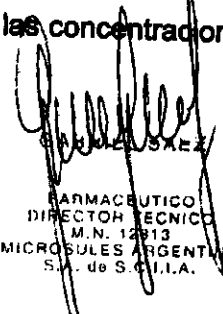
La fase de eliminación final se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La Drospirenona no se excreta en forma inalterada y sus metabolitos se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

Etinilestradiol

Luego de la ingestión del Etinilestradiol la absorción es rápida y completa.

Después de la administración de 0,03 mg, se logra un valor máximo de concentración en plasma de 100 pg./ml en 1 a 2 horas. Etinilestradiol sufre un efecto inactivador de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, siendo la biodisponibilidad aproximadamente entre 38 y 48%. Es metabolizado en el hígado por enzimas del complejo enzimático del citocromo P450. Se elimina con la orina y las heces como conjugados glucurónidos y sulfatos alcanzando, posteriormente, la circulación enterohepática. La vida media de eliminación es de $18 \pm 4,7$ horas. Etinilestradiol se distribuye uniéndose en gran medida de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AUTÓGRAFA


DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12513
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del Etinilestradiol es de 2,8-8,6 l/kg de peso corporal y se une aproximadamente en un 98% con proteínas del plasma. Etinilestradiol induce la síntesis de la globulina de SHBG y la globulina CBG en el hígado. Durante el tratamiento con 0,03 mg de etinilestradiol la concentración en plasma de SHBG aumenta de 70 a aproximadamente 350 nmol/l. Etinilestradiol pasa en cantidad reducida a la leche materna al 0,02% de la dosis.

Etinilestradiol presenta un metabolismo que es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que oscila entre 2,3 y 7,0 ml/min/kg. Las concentraciones séricas de Etinilestradiol disminuyen con una eliminación en dos fases, caracterizadas por vidas medias de 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. Etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos del Etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día aproximadamente. En situaciones especiales tales como en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda (ver Contraindicaciones) está contraindicado. Existe la posibilidad potencial de que se presente hiperpotasemia en las pacientes con deterioro renal cuyo potasio sérico esté en el rango de referencia más alto y que estén, concomitantemente, utilizando drogas ahorradoras de potasio.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El producto está compuesto por 21 comprimidos activos y 7 comprimidos inactivos. Se deben tomar los 28 comprimidos en forma continuada a partir del primer día del ciclo menstrual, comenzando por los comprimidos activos (amarillos). Los intervalos entre la toma de los comprimidos no debe superar

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFOFERRADA

G. FERRER GABÉ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. y I.A.




las 24 horas por lo que se recomienda tomarlos siempre a la misma hora preferentemente con la cena o antes de dormir.

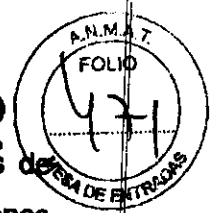
El envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase.

La hemorragia por privación suele presentarse 2-3 días después de iniciar la toma de los comprimidos blancos (inactivos) y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase. • Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior): los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). También se puede empezar en los días 2º-5º, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. • Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC): - De 21 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar ese producto el día siguiente al de la toma del último comprimido de su AOC anterior (día 22), ó a más tardar el día siguiente al periodo de descanso usual de 7 días (día 29). - De 28 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar ese producto el día siguiente al periodo en que tomaba los comprimidos inactivos (día 29) ó al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior (día 22). • Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipldora, inyección, implante) o un dispositivo intrauterino (DIU) de liberación de progestágeno: la mujer puede sustituir la minipldora cualquier día (si se trata de un implante o de un DIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. • Tras un aborto en el primer trimestre: la mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales. • Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre: para mujeres lactantes, véase Embarazo y Lactancia. Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21º a 28º después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7382

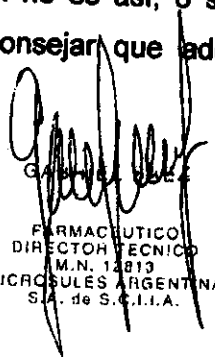


utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

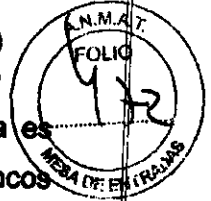
Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido: Los comprimidos blancos (inactivos) olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse del envase para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos (inactivos). La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de los comprimidos amarillo (activos): la protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a las horas habituales. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido es: • Semana 1: la mujer 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. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo.

Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté de la fase de toma de comprimidos blancos (inactivos), mayor es el riesgo de un embarazo. • Semana 2: la mujer 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.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFORRADA


GABRIEL
FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

7382



• Semana 3: el riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos blancos (inactivos). No obstante, adaptando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, 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 medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

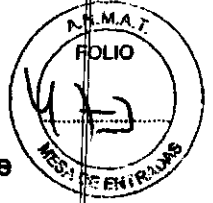
1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez.

A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta terminar los comprimidos amarillo (activos). Se deben descartar los 7 comprimidos blancos (inactivos). Debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos amarillo (activos) del segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por interrupción en los días que toma los comprimidos amarillos (activos). 2. Se le puede aconsejar también que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Debe completar el intervalo de 7 días tomando los comprimidos blancos (inactivos), y luego continuar inmediatamente con el siguiente envase. Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación en la fase de comprimidos blancos (inactivos), debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales. En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección Conducta a seguir si se olvida la toma de algún

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



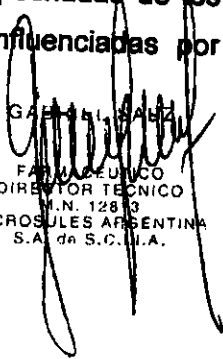
comprimido. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, tomará el comprimido o comprimidos extra que necesite de otro envase.

Cómo cambiar períodos o cómo retrasar un período: Para retrasar un período, la mujer debe empezar el siguiente envase del producto sin tomar los comprimidos blancos (inactivos) del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos amarillo (activos) del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular del producto se reanuda después de la fase de comprimidos blancos (inactivos). Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, debe acortar la siguiente fase de comprimidos blancos (inactivos) tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del segundo envase (como ocurre cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

Las combinaciones de anticonceptivos orales no deben administrarse en las circunstancias indicadas a continuación. • Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar actual o previa. - Trombosis arteriales anteriores o existentes. - Accidente cerebrovascular. Infarto de miocardio o trastornos - Presencia de factores de riesgo de trombosis arterial. -Diabetes mellitus con compromiso vascular -Hipertonía grave. -Trastornos importantes del metabolismo lipídico. - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosas o arteriales. - Trastornos de la coagulación. Insuficiencia renal o disfunción renal. Insuficiencia adrenal- Afección hepática severa existente o anterior.- Migraña con síntomas neurológicos focales. -Tumores hepáticos existentes o anteriores benignos o malignos.- Patologías malignas conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las glándulas mamarias, si son influenciadas por


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFODPRADA


GABRIEL SABIA
FARMACUJUNCO
DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. S.A.

7382

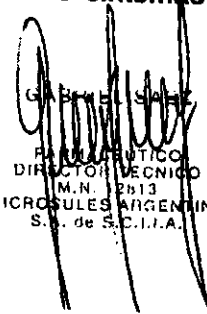


hormonas sexuales. - Hemorragias vaginales no habituales de origen diagnosticado. -Ictericia colestásica del embarazo o ante presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante. Antecedentes de ictericia previa a la utilización de anticonceptivos orales combinados. Hipersensibilidad frente a uno de los principios activos o excipientes contenidos en el producto. Si alguno de estos trastornos se presentaran por primera vez durante la toma de éste anticonceptivo combinado, debe discontinuarse inmediatamente el mismo y comunicarse en forma inmediata con el Médico.

ADVERTENCIAS

Ante una situación de riesgo hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular antes de que decida empezar a usarlos. En caso de aparición, agravamiento, o exacerbación de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su Médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC. Trastornos circulatorios: Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente. Durante el empleo de todos los AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol) es de hasta 4 por 10.000 mujeres/año, frente a 0,5-3 por 10.000 mujeres/año en las mujeres no usuarias de AOC. La incidencia de TEV asociada al embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas/año. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC. Los síntomas de


Sr. MONICA SUSANA GUALDO.
APODERADA



GABRIEL SALAZAR
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 2813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; abdomen agudo; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopía; alteraciones del habla o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo y trastornos motores. El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores: edad; tabaquismo (con un consumo importante y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años); antecedentes familiares positivos (p. ej., tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana).

Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC; obesidad (índice de masa corporal mayor de 30kg/m²); dislipoproteinemia; hipertensión; migraña; valvulopatía cardíaca; fibrilación auricular; inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (ver más información en la sección Embarazo y Lactancia). Otras causas médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes. Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el prodromo de


Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

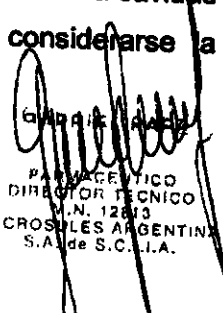

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12713
MICROFULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7382



un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC. Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol). Tumores: En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual que pueden inducir a error y a otros factores, como el papiloma virus humano (HPV). Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado. En usuarias de AOC se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APOYADA


DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO
M.N. 12873
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. S.R.L.



posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal. Otras advertencias: en pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio. Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC. Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. El efecto antimineralocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

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

Sra. MONICA SISANA GUALDI
APODERADA

GERARDA BARRÉ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12810
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7382



de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC. Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente. Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

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

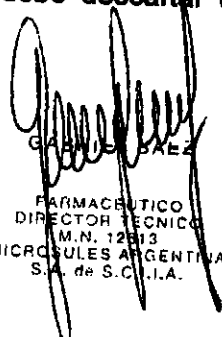
Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos o si toma medicación concomitante como ciertos antibióticos.

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos. Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección Posología y Forma de Administración es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que falta o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA


GARNICA PAREZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



PRECAUCIONES

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

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

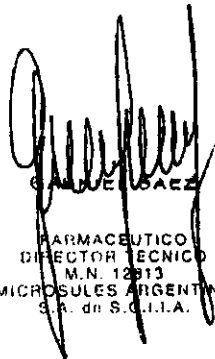
Trastornos del estado de ánimo: Las pacientes con antecedentes de depresión deben ser monitoreadas en forma estrecha. Discontinuar el tratamiento si se observan recaídas o recurrencias severas del cuadro depresivo.

Lentes de Contacto: Las pacientes que usan lentes de contacto y desarrollan trastornos visuales o intolerancia a las lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo.

Retención hidrosalina: Los AOC pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Los AOC deben ser prescritos con precaución y monitoreo estrecho en pacientes con patologías que pudiesen agravarse por la retención hidrosalina.

Interacciones Farmacológicas


Srta. MONICA SUSANA GUALD
APOCERRADA


GABRIEL UBAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.R. de S.C.I.L.A.

7382



Efecto de otras drogas sobre los AOC: las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura. *Metabolismo hepático:* pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum*- hierba de San Juan). *Interferencia con la circulación enterohepática:* en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (p. ej., penicilinas, tetraciclinas). Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

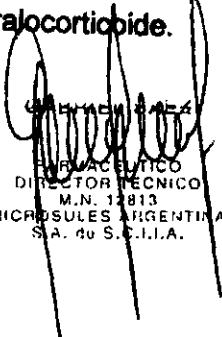
Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de los comprimidos activos del envase de AOC, se omitirán los comprimidos blancos (inactivos) y se empezará el siguiente envase del AOC. Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático afecten el metabolismo de la drospirenona. Otro grupo de drogas, como el ácido ascórbico y el paracetamol, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente inhibiendo su conjugación. La coadministración de atorvastatina y AOC aumenta los valores del área bajo la curva de la noretindrona y del etinilestradiol en, aproximadamente, un 30% y un

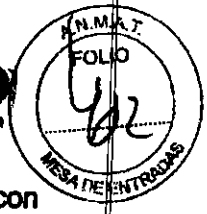
Sra. MONICA SUSANA QUALDI
APODERADA

GABRIEL PEREZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12913
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.U.I.A.

20% respectivamente. *Efecto de los AOC sobre otras drogas:* los AOC que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otras drogas. Se ha informado sobre un aumento en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, prednisolona y teofilina con la administración concomitante de AOC. Además, los AOC pueden inducir a la conjugación de otras drogas. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas de paracetamol y un incremento en el clearance de temazepam, ácido salicílico, morfina y clofibrato, cuando estas drogas eran administradas junto con AOC. Según estudios de inhibición in vitro y un estudio de interacción in vivo realizado con voluntarias usuarias de omeprazol como sustrato marcador, la drospirenona muestra escasa propensión a interactuar con el metabolismo de otros fármacos. *Otras interacciones:* existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman ese producto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Se trata de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II, ciertos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en un estudio de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) y un iECA no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas con respecto a placebo en las concentraciones de potasio sérico en mujeres posmenopáusicas levemente hipertensas bajo tratamiento de mantenimiento con enalapril. *Pruebas de laboratorio:* el uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (globulina transportadora de corticosteroides) y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática, inducidos por su leve actividad antiminerlocorticoide.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APOYADA


DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastorno de la Fertilidad

En estudios de carcinogenicidad oral de 24 meses de duración, en ratones, con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 1 + 0.01, 3 + 0.03 y 10 + 0.1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de carcinomas de las glándulas de Harder en el grupo que recibió la dosis más alta de drospirenona sola. En un estudio similar en ratas con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 0.3 + 0.003, 3 + 0.03 y 10 + 0.1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de feocromocitoma benignos y malignos en el grupo que recibió altas dosis de drospirenona. La drospirenona no fue mutagénica en pruebas in vitro e in vivo.

Embarazo y Lactancia

No está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento deberá interrumpirse su administración. Los datos disponibles sobre su uso durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos sobre el embarazo, la salud del feto o la del recién nacido. Todavía no se dispone de datos epidemiológicos relevantes. La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria:

No se han observado efectos.

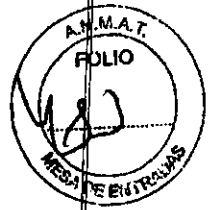
REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección Advertencias. Se han comunicado los siguientes efectos secundarios:

Frecuencia de efectos secundarios: Comunes: > 1/100. Infrecuentes: < 1/100
1/1.000


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



Raros: < 1/1.000.

Sistema Inmune: *Raros:* Asma.

Sistema endocrino: *Comunes:* Alteración de la menstruación, hemorragias irregulares, mamas sensibles; *Raros:* Secreción por pezón.

Sistema nervioso: *Comunes:* Cefaleas, depresión; *Infrecuentes:* Modificaciones de la libido.

Auditivos: *Raros:* Hipoacusia.

Sistema circulatorio: *Comunes:* Cefaleas; *Infrecuentes:* Hipertensión, hipotensión; *Raros:* Tromboembolia.

Sistema gastrointestinal: *Comunes:* Malestar, náuseas.

Piel y sistema cutáneo: *Raros:* Acné, eccema, prurito.

Órganos urogenitales: *Comunes:* Leucorrea, candidiasis vaginal; *Infrecuentes:* Vaginitis.

Generales: *Raros:* Retención de líquidos, modificaciones en el peso corporal. Se informaron los siguientes efectos secundarios en usuarias de AOC (ver más información en la sección Advertencias). Alteraciones tromboembólicas venosas, alteraciones tromboembólicas arteriales, elevación de la presión arterial, tumores hepáticos, cloasma, aparición o agravamiento de estados en los cuales no se ha establecido con seguridad una relación de éstos con el uso de los AOC: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, cefaleas, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gravídico, corea de Sydenham, ictericia colestásica. La frecuencia de cáncer de mama diagnosticado es algo mayor en usuarias de los AOC. Dado que esta patología es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño comparado con el riesgo total de contraer cáncer de mama. No se conoce la relación con el uso de los AOC (ver más información en la sección Advertencias).

SOBREDOSIFICACION

No se dispone de experiencia clínica en relación a la sobredosis. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APÓDERADA

ARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12013
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7382



preclínicos. Según la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Conservar preferentemente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz.

Presentación del producto

Envase calendario con 21 comprimidos recubiertos, amarillos activos y 7 comprimidos blancos inactivos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

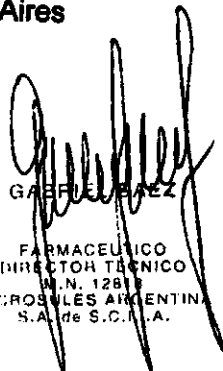
Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Arengreen 830 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha última revisión: .../.../...


Sr. MONICA SUSANA GUALDI
AFODPRADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12811
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Proyecto de Rótulo y Etiquetas

Industria Argentina

7382



Contenido: Envase Calendario con 28 comprimidos recubiertos

21 Comprimidos recubiertos rojos, activos

7 Comprimidos recubiertos blancos, inactivos

MADELEN MD

DROSPIRENONA 3 mg – ETINILESTRADIOL 20 µg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote-Vencimiento

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto rojo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg, Etinilestradiol 20 µg

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Almidón de maíz, Povidona K 30, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco,

Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Oxido de Hierro rojo, Lactosa monohidrato c.s.p 82,4 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

Excipientes: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Lactosa/Povidona/Crospovidona c.s.p. 82,4 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar preferentemente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5


B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Arengreen 830 Ciudad Autónoma de Bs. As.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODIADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
A.N. 12603
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

7382



Proyecto de Prospecto Interno
Industria Argentina

MADELEN MD
DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 20 µg
Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto rojo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg, Etinilestradiol 20 µg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 10 mg, Almidón de maíz 8 mg, Povidona K 30 3,2 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco 2,36 mg, Croscarmelosa sódica 1,2 mg, Estearato de magnesio 0,8 mg, Polisorbato 80 0,7 mg, Oxido de hierro rojo 0,04 mg, Lactosa c.s.p 82,4 mg

Cada comprimido blanco (inactivo) contiene:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco 2,4 mg, Estearato de magnesio 0,8 mg, Lactosa/Povidona/Crospovidona c.s.p. 82,4 mg

ACCION TERAPEUTICA

Anovulatorio oral. Código ATC: G03AA12

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

ACCION FARMACOLOGICA

El efecto sinérgico del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) desde el comienzo del ciclo ovárico, inhibe la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL BASSO
FARMACIA 20
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12013
MICRO SULES ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.



hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotropinas. Específicamente, los progestágenos inhiben la liberación de hormona luteinizante (LH), necesaria para la ovulación, y los estrógenos inhiben la liberación de hormona folículoestimulante (FSH). Como resultado de estos cambios, generalmente se inhibe la ovulación. Otros efectos incluyen el retraso madurativo del endometrio y la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período ovulatorio. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan inhibiendo a las gonadotropinas.

En estudios preclínicos de unión a los receptores se demostró que la Drospirenona, que es un análogo de la espironolactona, tiene gran afinidad por los receptores de progesterona y mineralocorticoides y menor afinidad (similar a la progesterona) por los receptores androgénicos.

No se observó unión a los receptores estrogénicos. En dosis terapéuticas Drospirenona también presenta propiedades antiandrógenos y leves propiedades mineralocorticoides. No presenta ningún efecto estrógeno, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Esto otorga a la Drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona. De los estudios clínicos se deduce que las leves propiedades mineralocorticoides de Drospirenona-Etinilestradiol tienen un leve efecto natriurético.

FARMACOCINÉTICA

Drospirenona

Absorción: Drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Luego de una sola administración oral se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml dentro de 1 a 2 horas y su biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La simultánea ingestión de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad. Al cabo de la toma oral la distribución de la Drospirenona en suero descende en dos etapas caracterizadas por tiempos medios de $1,6 \pm 0,7$ horas y $27,0 \pm 7,6$ horas. Solo el 3% al 5% de las concentraciones totales de Drospirenona en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL BAEZ
FARMACUTOS
DIRECCION TECNICA
M.R. 12413
BUENOS AIRES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



albúmina de forma no específica. Drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (corticoid binding globulin, CBG). El aumento de la SHBG inducido por Etinilestradiol no afecta la unión de Drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de Drospirenona es de 3,7- 4,2 l/kg. La metabolización de Drospirenona es completa. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la Drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; ambos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos in vitro, Drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4.

La tasa de eliminación del suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg. La eliminación de Drospirenona se produce en dos fases de disminución sérica.

La fase de eliminación final se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La Drospirenona no se excreta en forma inalterada y sus metabolitos se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

Etinilestradiol

Luego de la ingestión del Etinilestradiol la absorción es rápida y completa. Después de la administración de 0,03 mg, se logra un valor máximo de concentración en plasma de 100 pg./ml en 1 a 2 horas. Etinilestradiol sufre un efecto inactivador de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, siendo la biodisponibilidad aproximadamente entre 38 y 48%. Es metabolizado en el hígado por enzimas del complejo enzimático del citocromo P450. Se elimina con la orina y las heces como conjugados glucurónidos y sulfatos alcanzando, posteriormente, la circulación enterohepática. La vida media de eliminación es de $18 \pm 4,7$ horas. Etinilestradiol se distribuye uniéndose en gran medida de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del Etinilestradiol es de 2,8-8,6 l/kg de peso corporal y se

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APROBADA

LABORATORIO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12413
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



une aproximadamente en un 98% con proteínas del plasma. Etinilestradiol induce la síntesis de la globulina de SHBG y la globulina CBG en el hígado. Durante el tratamiento con 0,03 mg de etinilestradiol la concentración en plasma de SHBG aumenta de 70 a aproximadamente 350 nmol/l. Etinilestradiol pasa en cantidad reducida a la leche materna al 0,02% de la dosis. Etinilestradiol presenta un metabolismo que es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que oscila entre 2,3 y 7,0 ml/min/kg. Las concentraciones séricas de Etinilestradiol disminuyen con una eliminación en dos fases, caracterizadas por vidas medias de 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. Etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos del Etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día aproximadamente. En situaciones especiales tales como en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda (ver Contraindicaciones) está contraindicado. Existe la posibilidad potencial de que se presente hiperpotasemia en las pacientes con deterioro renal cuyo potasio sérico esté en el rango de referencia más alto y que estén, concomitantemente, utilizando drogas ahorradoras de potasio.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El producto está compuesto por 21 comprimidos activos rojos y 7 comprimidos inactivos. Se deben tomar los 28 comprimidos en forma continuada a partir del primer día del ciclo menstrual, comenzando por los comprimidos activos (rojos). Los intervalos entre la toma de los comprimidos no debe superar las 24 horas por lo que se recomienda tomarlos siempre a la misma hora, preferentemente con la cena o antes de dormir.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APOCIRADA

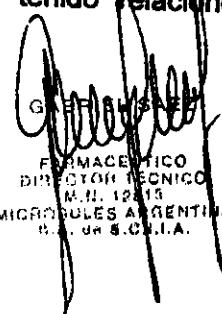
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. I.A.

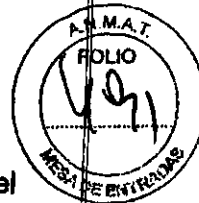


El envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase.

La hemorragia por deprivación suele presentarse 2-3 días después de iniciar la toma de los comprimidos blancos (inactivos) y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase. • Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior): los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). También se puede empezar en los días 2º-5º, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. • Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC): - De 21 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar ese producto el día siguiente al de la toma del último comprimido de su AOC anterior (día 22), ó a más tardar el día siguiente al periodo de descanso usual de 7 días (día 29). - De 28 comprimidos: la mujer debe empezar a tomar ese producto el día siguiente al periodo en que tomaba los comprimidos inactivos (día 29) ó al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior (día 22). • Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un dispositivo intrauterino (DIU) de liberación de progestágeno: la mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un DIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. • Tras un aborto en el primer trimestre: la mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales. • Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre: para mujeres lactantes, véase Embarazo y Lactancia. Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21º a 28º después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones


 Srta. MONICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 G. F. H. S. A. E.
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12413
 MICROBULS ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.



sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido: Los comprimidos blancos (inactivos) olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse del envase para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos (inactivos). La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de los comprimidos rojo (activos): la protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a las horas habituales. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido es:

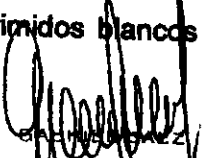
- Semana 1: la mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo.

Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté de la fase de toma de comprimidos blancos (inactivos), mayor es el riesgo de un embarazo.

- Semana 2: la mujer 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.

- Semana 3: el riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos blancos


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1283
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.F.A.



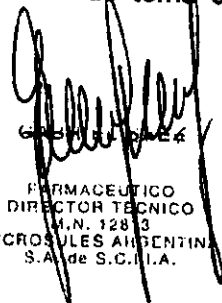
(inactivos). No obstante, adaptando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al 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 medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer 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 rojo (activos). Se deben descartar los 7 comprimidos blancos (inactivos). Debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos rojo (activos) del segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma los comprimidos rojos (activos). 2. Se le puede aconsejar también que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Debe completar el intervalo de 7 días tomando los comprimidos blancos (inactivos), y luego continuar inmediatamente con el siguiente envase. Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación en la fase de comprimidos blancos (inactivos), debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales. En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GENARO GOMEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
I.N. 1283
MICROSULES ARGENTIN
S.A. de S.C.I.A.

comprimidos, tomará el comprimido o comprimidos extra que necesite de otro envase.

Cómo cambiar períodos o cómo retrasar un período: Para retrasar un período, la mujer debe empezar el siguiente envase del producto sin tomar los comprimidos blancos (inactivos) del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos rojo (activos) del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular del producto se reanuda después de la fase de comprimidos blancos (inactivos). Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, debe acortar la siguiente fase de comprimidos blancos (inactivos) tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del segundo envase (como ocurre cuando se retrasa un período).

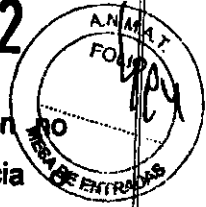
CONTRAINDICACIONES

Las combinaciones de anticonceptivos orales no deben administrarse en las circunstancias indicadas a continuación. • Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar actual o previa. - Trombosis arteriales anteriores o existentes. - Accidente cerebrovascular. Infarto de miocardio o trastornos - Presencia de factores de riesgo de trombosis arterial. -Diabetes mellitus con compromiso vascular -Hipertonía grave. -Trastornos importantes del metabolismo lipídico. - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosas o arteriales. - Trastornos de la coagulación. Insuficiencia renal o disfunción renal. Insuficiencia adrenal- Afección hepática severa existente o anterior.- Migraña con síntomas neurológicos focales. -Tumores hepáticos existentes o anteriores benignos o malignos.- Patologías malignas conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las glándulas mamarias, si son influenciadas por


Srca. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SNEK
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROBULAS ARGENTINA
S.A. de S. C.I.I.A.

7382



hormonas sexuales. - Hemorragias vaginales no habituales de origen diagnosticado. -Ictericia colestásica del embarazo o ante presencia antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante. Antecedentes de ictericia previa a la utilización de anticonceptivos orales combinados. Hipersensibilidad frente a uno de los principios activos o excipientes contenidos en el producto. Si alguno de estos trastornos se presentaran por primera vez durante la toma de éste anticonceptivo combinado, debe discontinuarse inmediatamente el mismo y comunicarse en forma inmediata con el Médico.

ADVERTENCIAS

Ante una situación de riesgo hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular antes de que decida empezar a usarlos. En caso de aparición, agravamiento, o exacerbación de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su Médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC. Trastornos circulatorios: Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente. Durante el empleo de todos los AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol) es de hasta 4 por 10.000 mujeres/año, frente a 0,5-3 por 10.000 mujeres/año en las mujeres no usuarias de AOC. La incidencia de TEV asociada al embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas/año. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC. Los síntomas de


Srta. MONICA SUSARA GUALDI
APODERADA

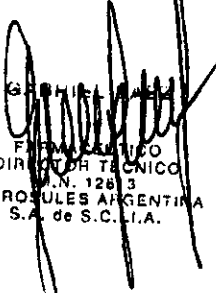

GABRIEL SAEZ
FARMACIA TECNICO
M.N. 2813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; abdomen agudo; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopía; alteraciones del habla o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo y trastornos motores. El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores: edad; tabaquismo (con un consumo importante y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años); antecedentes familiares positivos (p. ej., tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana).

Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC; obesidad (índice de masa corporal mayor de 30kg/m²); dislipoproteinemia; hipertensión; migraña; valvulopatía cardíaca; fibrilación auricular; inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (ver más información en la sección Embarazo y Lactancia). Otras causas médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes. Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de

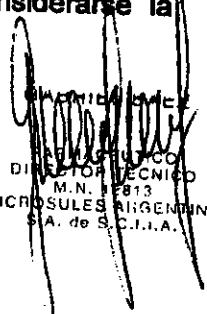

Sra. MONICA SUSANA GUAL D.
MODERADA


GABRIEL BASSO
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 12613
MICROSCOPULOS ARGENTINA
S.A. de S.C.L.I.A.



un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC. Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol). Tumores: En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual que pueden inducir a error y a otros factores, como el papiloma virus humano (HPV). Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado. En usuarias de AOC se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la



Srta. MONICA SUJANA GUAL
APODIADA

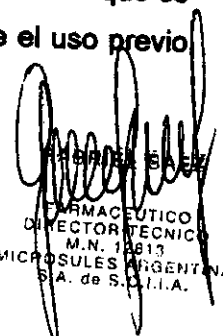

Srta. MONICA SUJANA GUAL
DIRECTORA TECNICA
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal. Otras advertencias: en pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio. Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC. Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. El efecto antimineralocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

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


 Srta. MONICA SUSANA GUALDI
 AFODERADA


 FARMACUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.I.A.



de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC. Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente. Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

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

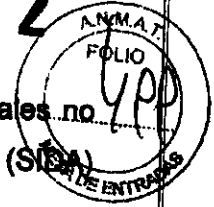
Disminución de la eficacia: La eficacia de los AOC puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos o si toma medicación concomitante como ciertos antibióticos.

Reducción del control de los ciclos: Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos. Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección Posología y Forma de Administración es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que falta o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

PRECAUCIONES

Sra. MONICA SUSANA GUALD.
AFODERADA

PHARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12811
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.U.I.A.



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

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

Trastornos del estado de ánimo: Las pacientes con antecedentes de depresión deben ser monitoreadas en forma estrecha. Discontinuar el tratamiento si se observan recaídas o recurrencias severas del cuadro depresivo.

Lentes de Contacto: Las pacientes que usan lentes de contacto y desarrollan trastornos visuales o intolerancia a las lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo.

Retención hidrosalina: Los AOC pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Los AOC deben ser prescritos con precaución y monitoreo estrecho en pacientes con patologías que pudiesen agravarse por la retención hidrosalina.

Interacciones Farmacológicas

Efecto de otras drogas sobre los AOC: las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura. **Metabolismo hepático:** pueden presentarse

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

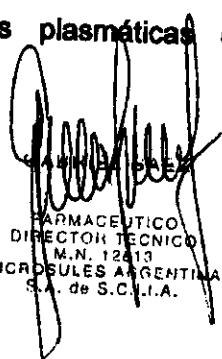
GABRIELA HERNANDEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12013
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. I.A.

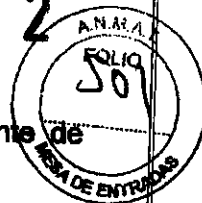


interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (fenitoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum*- hierba de San Juan). *Interferencia con la circulación enterohepática:* en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (p. ej., penicilinas, tetraciclinas). Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de los comprimidos activos del envase de AOC, se omitirán los comprimidos blancos (inactivos) y se empezará el siguiente envase del AOC. Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático afecten el metabolismo de la drospirenona. Otro grupo de drogas, como el ácido ascórbico y el paracetamol, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente inhibiendo su conjugación. La coadministración de atorvastatina y AOC aumenta los valores del área bajo la curva de la noretindrona y del etinilestradiol en, aproximadamente, un 30% y un 20% respectivamente. *Efecto de los AOC sobre otras drogas:* los AOC que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otras drogas. Se ha informado sobre un aumento en las concentraciones plasmáticas de


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12613
MICRODULCES ARGENTINA
S.A. de S.C.U.I.A.



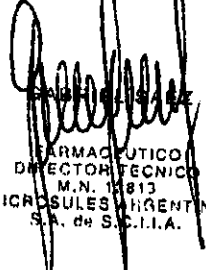
ciclosporina, prednisolona y teofilina con la administración concomitante de AOC. Además, los AOC pueden inducir a la conjugación de otras drogas.

Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas de paracetamol y un incremento en el clearance de temazepam, ácido salicílico, morfina y clofibrato, cuando estas drogas eran administradas junto con AOC. Según estudios de inhibición in vitro y un estudio de interacción in vivo realizado con voluntarias usuarias de omeprazol como sustrato marcador, la drospirenona muestra escasa propensión a interactuar con el metabolismo de otros fármacos. *Otras interacciones:* existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman ese producto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Se trata de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II, ciertos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en un estudio de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) y un iECA no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas con respecto a placebo en las concentraciones de potasio sérico en mujeres posmenopáusicas levemente hipertensas bajo tratamiento de mantenimiento con enalapril. *Pruebas de laboratorio:* el uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (globulina transportadora de corticosteroides) y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática, inducidos por su leve actividad antimineralocorticoide.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastorno de la Fertilidad

En estudios de carcinogenicidad oral de 24 meses de duración, en ratones, con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 1 + 0.01, 3 + 0.03 y 10 + 0.1


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 11813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7382



mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de carcinomas de las glándulas de Harder en el grupo que recibió la dosis más alta de drospirenona sola. En un estudio similar en ratas con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 0.3 + 0.003, 3 + 0.03 y 10 + 0.1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de feocromocitoma benignos y malignos en el grupo que recibió altas dosis de drospirenona. La drospirenona no fue mutagénica en pruebas in vitro e in vivo.

Embarazo y Lactancia

No está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento deberá interrumpirse su administración. Los datos disponibles sobre su uso durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos sobre el embarazo, la salud del feto o la del recién nacido. Todavía no se dispone de datos epidemiológicos relevantes. La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria:

No se han observado efectos.

REACCIONES ADVERSAS

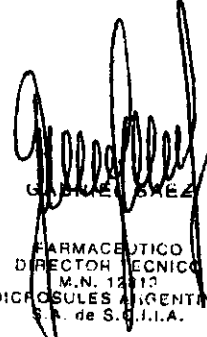
Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección Advertencias. Se han comunicado los siguientes efectos secundarios:

Frecuencia de efectos secundarios: Comunes: > 1/100. Infrecuentes: < 1/100³
1/1.000

Raros: < 1/1.000.

Sistema inmune: Raros: Asma.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFODIPRADA


GUILLERMO SÁEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.G.I.I.A.



Sistema endocrino: *Comunes:* Alteración de la menstruación, hemorragias irregulares, mamas sensibles; *Raros:* Secreción por pezón.

Sistema nervioso: *Comunes:* Cefaleas, depresión; *Infrecuentes:* Modificaciones de la libido.

Auditivos: *Raros:* Hipoacusia.

Sistema circulatorio: *Comunes:* Cefaleas; *Infrecuentes:* Hipertensión, hipotensión; *Raros:* Tromboembolia.

Sistema gastrointestinal: *Comunes:* Malestar, náuseas.

Piel y sistema cutáneo: *Raros:* Acné, eccema, prurito.

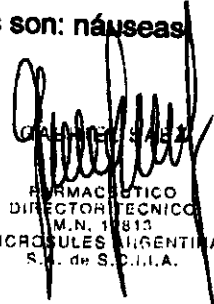
Órganos urogenitales: *Comunes:* Leucorrea, candidiasis vaginal; *Infrecuentes:* Vaginitis.

Generales: *Raros:* Retención de líquidos, modificaciones en el peso corporal. Se informaron los siguientes efectos secundarios en usuarias de AOC (ver más información en la sección Advertencias). Alteraciones tromboembólicas venosas, alteraciones tromboembólicas arteriales, elevación de la presión arterial, tumores hepáticos, cloasma, aparición o agravamiento de estados en los cuales no se ha establecido con seguridad una relación de éstos con el uso de los AOC: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, cefaleas, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gravídico, corea de Sydenham, ictericia colestásica. La frecuencia de cáncer de mama diagnosticado es algo mayor en usuarias de los AOC. Dado que esta patología es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño comparado con el riesgo total de contraer cáncer de mama. No se conoce la relación con el uso de los AOC (ver más información en la sección Advertencias).

SOBREDOSIFICACION

No se dispone de experiencia clínica en relación a la sobredosis. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios preclínicos. Según la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODRADA


GALINA SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

7382



vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Conservar preferentemente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz.

Presentación del producto

Envase calendario con 21 comprimidos recubiertos, rojos activos y 7 comprimidos blancos inactivos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

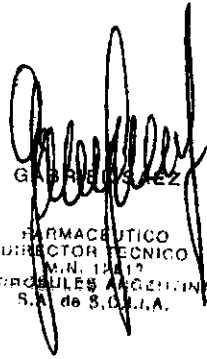
Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Arengreen 830 CABA

Fecha última revisión: .../.../...


Srta. MONICA/SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12417
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

7382



Proyecto de Rótulo y Etiquetas

Industria Argentina

Contenido: Envase Calendario con 28 comprimidos recubiertos

24 Comprimidos recubiertos rojos, activos

4 Comprimidos recubiertos blancos, inactivos

MADELEN MD 24

DROSPIRENONA 3 mg – ETINILESTRADIOL 20 µg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto rojo (activo) contiene:

Drospirenona 3 mg, Etinilestradiol 20 µg

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Almidón de maíz, Povidona K 30, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco,

Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Oxido de Hierro rojo, Lactosa monohidrato c.s.p 82,4 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene:

Excipientes: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/ dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Lactosa/Povidona/Crospovidona c.s.p. 82,4 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar preferentemente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

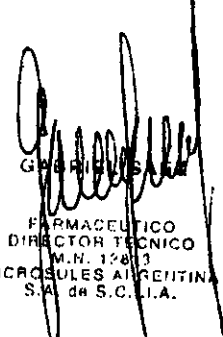
B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Arengreen 830 Ciudad Autónoma de Bs. As.


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.