



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

DISPOSICIÓN N° 6540

09 NOV 2012

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017412-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N°

6 5 4 0

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 6540

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NORETISTERONA ACETATO CRAVERI y nombre/s genérico/s NORETISTERONA ACETATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por CRAVERI S.A.I.C, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

DISPOSICIÓN N° 6540

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.

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-017412-11-4

DISPOSICIÓN N°: **6540**

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°: **6540**

Nombre comercial: NORETISTERONA ACETATO CRAVERI.

Nombre/s genérico/s: NORETISTERONA ACETATO.

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

S,

Nombre Comercial: NORETISTERONA ACETATO CRAVERI.

Clasificación ATC: G03DC02.

Indicación/es autorizada/s: hemorragia disfuncional. Desplazamiento de la menstruación. Amenorrea primaria y secundaria. Endometriosis. Síndrome premenstrual. Mastopatía cíclica.

Concentración/es: 5 mg de NORETISTERONA ACETATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NORETISTERONA ACETATO 5 mg.

f



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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.125 mg, LACTOSA 67.375 mg, TALCO 3.700 mg, KOLLIDON K 30 4.500 mg, ALMIDON DE MAIZ 39.300 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: 20 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 20 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **6 5 4 0**

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 inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

6540

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 III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017412-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6540, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NORETISTERONA ACETATO CRAVERI.

Nombre/s genérico/s: NORETISTERONA ACETATO.

Industria: ARGENTINA.

5. Lugar/es de elaboración: ARENGREEN Nº 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: NORETISTERONA ACETATO CRAVERI.

Clasificación ATC: G03DC02.

Indicación/es autorizada/s: hemorragia disfuncional. Desplazamiento de la



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

menstruación. Amenorrea primaria y secundaria. Endometriosis. Síndrome premenstrual. Mastopatía cíclica.

Concentración/es: 5 mg de NORETISTERONA ACETATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NORETISTERONA ACETATO 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.125 mg, LACTOSA 67.375 mg, TALCO 3.700 mg, KOLLIDON K 30 4.500 mg, ALMIDON DE MAIZ 39.300 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: 20 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 20 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado N° **56918**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 09 NOV 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6540**

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



6540

PROYECTO DE RÓTULO

NORETISTERONA ACETATO CRAVERI
NORETISTERONA ACETATO 5mg
Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **NORETISTERONA ACETATO CRAVERI** contiene:

Noretisterona acetato..... 5,000 mg

Excipientes: Almidón de maíz 39,300 mg; Lactosa 67,375 mg; Kollidon K30 4,500 mg ;
Talco 3,700 mg ; Estearato de magnesio 0,125 mg.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE A NO MÁS DE 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 20 comprimidos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

Director Técnico: Eduardo Daniel Rodríguez. Farmacéutico.

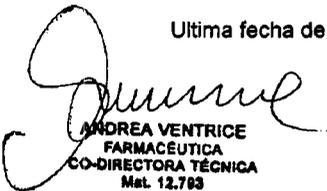
CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5453-4555 · Fax: 54-11-54534505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión:


ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.783


JOSE L. MILONE
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

PROYECTO DE PROSPECTO

**NORETISTERONA ACETATO CRAVERI
NORETISTERONA ACETATO 5 mg
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de NORETISTERONA ACETATO CRAVERI contiene:

Noretisterona acetato..... 5,000 mg

Excipientes: Almidón de maíz 39,300 mg; Lactosa 67,375 mg; Kollidon K30 4,500 mg ;
Talco 3,700 mg ; Estearato de magnesio 0,125 mg.

Código ATC: G03DC02

Acción Terapéutica:

Gestágeno oral

Indicaciones

Hemorragia disfuncional.
Desplazamiento de la menstruación.
Amenorrea primaria y secundaria.
Endometriosis
Síndrome Premenstrual
Mastopatía Cíclica

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas:

Se puede lograr la transformación completa del endometrio con 30 a 60 mg de acetato de noretisterona, distribuidos en un periodo de 10 días, en mujeres ovariectomizadas tratadas previamente con estrógeno. Esta cantidad es suficiente para llevar el endometrio al estado en que normalmente se encuentra al final de la fase lútea. La hemorragia por privación similar a la menstruación comienza casi siempre de manera invariable 2 a 4 días después de suspender la medicación.

Como todas las hormonas sexuales, el acetato de noretisterona posee un efecto inhibitorio de la secreción de gonadotropinas en el lóbulo anterior de la hipófisis; 5 mg de acetato de noretisterona diariamente a partir del 5° día del ciclo pueden suprimir la ovulación.

De manera similar a la progesterona, el acetato de noretisterona aumenta la temperatura basal del organismo; 5 mg de acetato de noretisterona diariamente la incrementan en aproximadamente 0.5°C.


DANIELA BASSETTI
FARMACEÚTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 16.696


EDUARDO D. RODRÍGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

El acetato de noretisterona, además de su acción transformadora, también posee un efecto astringente. El efecto local sobre el endometrio ocasiona el cese de la hemorragia disfuncional.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

Después de la administración oral en un amplio rango de dosis (0.3 a 25 mg), el acetato de noretisterona se absorbe rápida y completamente. Durante la fase de absorción y de primer paso hepático, el acetato de noretisterona se hidroliza a noretisterona, el principio activo, y ácido acético. Al término de 2 (dos) horas después de la administración de NORETISTERONA CRAVERI se obtienen niveles plasmáticos máximos. Las concentraciones disminuyen de manera bifásica con una vida media de 1-3 horas y aproximadamente 10 horas. Estos valores permanecen estables después de la toma repetida durante varios meses. Las concentraciones plasmáticas individuales son variables, y tal situación se debe fundamentalmente a diferencias en las depuraciones hepáticas individuales y a diferencias en las concentraciones de una proteína fijadora específica de hormonas sexuales (SHBG ó sex hormone binding globulin).

Distribución:

Aproximadamente 35% de la noretisterona está fijada a la SHBG y 61% a la albúmina. En concordancia, la fracción no fijada de noretisterona en el plasma alcanza 3 a 4%. Después de la toma de una comprimido de NORETISTERONA CRAVERI 5 mg, la concentración plasmática de Noretisterona alcanza un valor aproximado de 18 ng/ml. La noretisterona pasa a la leche materna y alcanza aproximadamente un 10% de la concentración plasmática. La presencia en la leche materna es independiente de la vía de administración.

Metabolismo:

La transformación de noretisterona en etinilestradiol *in vivo*, si bien no ha sido determinada cuantitativamente, ha sido reportado durante muchos años. Investigaciones mas recientes han confirmado que el acetato de noretisterona se metaboliza parcialmente a etinilestradiol. Por cada miligramo de acetato de noretisterona administrado por vía oral se forma etinilestradiol equivalente a una dosis oral de ese compuesto de aproximadamente 6 µg en humanos.

Como la estrogenicidad de la noretisterona siempre se ha asumido y observado en la práctica clínica, el reciente descubrimiento de sus características metabólicas no modifica las recomendaciones de uso existentes al momento.

Debido a los procesos metabólicos que ocurren durante el fenómeno primer paso hepático, la biodisponibilidad absoluta de la noretisterona es de aproximadamente 60%. No obstante, pueden presentarse variaciones significativas. Las drogas que inducen el sistema enzimático hepático ocasionan una menor biodisponibilidad. La noretisterona atraviesa la barrera hematoencefálica así como la barrera placentaria.

Excreción:

La noretisterona se excreta luego de sufrir modificaciones metabólicas. Los metabolitos se excretan por vía urinaria y con las heces en una proporción de 6:4. La mayor proporción se excreta con una vida media de 1 día.

Después de la biotransformación aparecen predominantemente metabolitos reducidos en el anillo A e hidroxilados, así como sus conjugados (glucurónidos y sulfatos). Una fracción


DANIELA BASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 16.888


EDUARDO D. RODRÍGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

más pequeña de metabolitos muy hidrosolubles se elimina de manera relativamente lenta del plasma (vida media de aproximadamente 42-67 horas). Esta fracción se acumula 3 veces después de la administración diaria de noretisterona.

En comparación con una suspensión microcristalina acuosa de 10 mg de acetato de noretisterona, la biodisponibilidad relativa de NORETISTERONA CRAVERI de 5 mg alcanza 160%. Esto evidencia la completa absorción del acetato de noretisterona a partir de NORETISTERONA CRAVERI.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento con NORETISTERONA CRAVERI se recomienda realizar un completo y detenido reconocimiento general, una minuciosa exploración ginecológica (incluyendo las mamas y la citología cervical) y debe prestarse particular atención para descartar la presencia de embarazo.

Como medida de precaución se recomienda la realización de exploraciones ginecológicas de control cada 6 meses cuando el tratamiento sea instaurado por tiempo prolongado.

Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido y no deben masticarse.

Es importante alertar a la paciente sobre la disminución de la efectividad terapéutica si existe olvido en la toma de algún comprimido de acuerdo con el esquema recomendado.

Si se omitió ingerir un comprimido en el horario establecido es importante tomarlo lo antes posible y luego continuar al día siguiente con el resto de la medicación de acuerdo con la indicación médica.

Se recomiendan los siguientes esquemas terapéuticos:

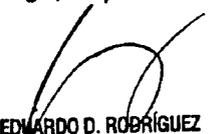
- **Hemorragias disfuncionales:** administrar 1 comprimido de NORETISTERONA CRAVERI de 5 mg tres veces al día durante 10 días. Normalmente este esquema lleva a la detención de la hemorragia uterina no asociada con lesiones orgánicas en el término de 1 a 4 días. En casos individuales, la hemorragia disminuye durante los primeros días después de comenzar la toma de los comprimidos y no cesa hasta aproximadamente 5 a 7 días después. Para que el tratamiento sea extenso, la administración de NORETISTERONA CRAVERI debe continuar regularmente aún después de haber cesado la hemorragia (hasta un total de 20 comprimidos de NORETISTERONA CRAVERI de 5 mg).

Aproximadamente 2-4 días después de haber suspendido el tratamiento, se presentará una hemorragia por privación similar a la menstruación normal tanto en intensidad como en duración.

Hemorragia ligera durante la toma de comprimidos: ocasionalmente puede presentarse hemorragia ligera después del cese inicial de la hemorragia disfuncional. En estos casos, no se deberá interrumpir la toma de comprimidos.

Falta de detención de la hemorragia disfuncional, hemorragia por disrupción severa: si la hemorragia no se detiene a pesar de la toma regular de comprimidos, debe asumirse una causa orgánica o un factor extragenital (por ejemplo: pólipos, carcinoma del cuello uterino de localización alta o de endometrio, miomas, aborto residual, embarazo extrauterino, trombocitopenia, tromboastenia), situaciones que requieren otro tipo de medidas terapéuticas. Esto también es válido en los casos en los cuales, después de la detención inicial de la hemorragia, reaparece una


DANIELA BASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT: 16.086


EDUARDO D. RODRÍGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.

hemorragia relativamente fuerte pocos días después, aún durante la toma de comprimidos.

Prevención de recurrencias: para prevenir la recurrencia de una hemorragia disfuncional en pacientes con ciclos anovulatorios, se recomienda administrar NORETISTERONA CRAVERI de manera profiláctica durante los siguientes 3 ciclos. Esto se aplica para casos en los cuales la temperatura corporal basal, la cual debe determinarse regularmente, sugiere la presencia de un ciclo monofásico y, por ende, nuevamente el riesgo de persistencia folicular con sus secuelas. Se toma 1 comprimido de NORETISTERONA CRAVERI de 5 mg dos veces al día, desde el día 16° hasta el 25° del ciclo (primer día del ciclo = primer día de la última hemorragia). La hemorragia por privación se presenta algunos días después de la toma del último comprimido.

- **Amenorrea primaria y secundaria:** en el caso de amenorrea secundaria no se realizará ningún tratamiento hormonal, hasta transcurridas por lo menos 8 semanas desde la última menstruación. Con el objeto de inducir una hemorragia similar a la de la menstruación, se debe administrar un compuesto estrogénico antes de la administración de NORETISTERONA CRAVERI. No obstante, debiera también confirmarse que no existe ningún tumor hipofisario productor de prolactina, ya que, según los conocimientos actuales, no puede excluirse que los macroadomas aumenten de tamaño cuando están durante mucho tiempo bajo la influencia de dosis elevadas de estrógeno. El médico especialista implementará el esquema terapéutico más conveniente en cada caso y determinará la asociación de NORETISTERONA CRAVERI con el compuesto estrogénico que de acuerdo con su criterio se adecuó mejor a la particular situación de la paciente. Habitualmente luego de preparar el endometrio con un estrógeno durante 14 días se administra 1 comprimido de NORETISTERONA CRAVERI 1 o 2 veces por día durante 10 días.

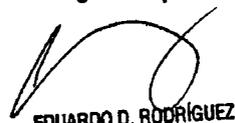
Excepción: pacientes en quienes puede presumirse con relativa seguridad que la producción endógena de estrógenos es insuficiente (amenorrea primaria en disgenesia gonadal).

Observación: la anticoncepción debe practicarse mediante métodos no hormonales (con la excepción de los métodos del ritmo y la temperatura). Si no se presentara la hemorragia por privación a intervalos regulares de aproximadamente 28 días bajo el esquema terapéutico implementado debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo, aún cuando se hayan implementado medidas anticonceptivas. En tal caso, el tratamiento con NORETISTERONA CRAVERI deberá interrumpirse hasta que la situación se haya aclarado por medio de un diagnóstico diferencial.

- **Desplazamiento de la menstruación:** la hemorragia menstrual puede adelantarse o posponerse, en caso de ser necesario. No obstante, debe preferirse, definitivamente, adelantarla mediante el uso de combinaciones estrogénicas; de este modo se logra descartar la presencia de un embarazo, dado que así se inhibe la ovulación. De optarse por posponer la menstruación, sería necesario el empleo de NORETISTERONA CRAVERI, en un momento en el cual la exclusión de un embarazo puede tomarse difícil. Por lo tanto, esta segunda opción



DANIELA BASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 16.000



EDUARDO D. RODRIGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

debe reservarse para aquellos casos en los que no exista posibilidad de un embarazo. Se recomienda el uso de 1 comprimido dos o tres veces al día durante 10 a 14 días, comenzando 3 días antes de la fecha de la menstruación esperada. La hemorragia se presentará 2 a 3 días después de haber suspendido la medicación.

- **Endometriosis:** se recomienda iniciar el tratamiento entre el primero y el quinto día del ciclo con 1 comprimido de NORETISTERONA CRAVERI dos veces por día. Si se detiene la hemorragia se puede disminuir la dosis. El tratamiento se puede mantener por un término de 4 a 6 meses.
- **Síndrome Premenstrual y Mastopatía Cíclica:** la ingestión de 1 comprimido 2 o 3 veces por día durante la fase lútea del ciclo puede ser suficiente para disminuir y mejorar la sintomatología asociada con el síndrome premenstrual y la mastopatía cíclica: cefalea, estado alterado del humor, retención de líquidos y sensación de tensión mamaria.

CONTRAINDICACIONES:

NORETISTERONA CRAVERI no debe utilizarse en mujeres embarazadas o en período de lactancia; en pacientes con: sangrado vaginal sin diagnosticar, trastornos severos de la función hepática, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, tumores hepáticos actuales o antecedentes de los mismos, ictericia o prurito severo durante algún embarazo anterior, antecedentes de herpes gravídico, procesos tromboembólicos o ataque de apoplejía, anemia de células falciformes, amenorrea hipogonadotrófica, antecedentes de enfermedad cardiovascular (infarto, cardiopatía isquémica), enfermedades malignas dependientes de hormonas sexuales.

Si alguna de las situaciones mencionadas anteriormente se presenta o se sospecha se debe suspender inmediatamente la administración de este medicamento.

De igual modo NORETISTERONA CRAVERI está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Embarazo:

Debe evitarse el embarazo durante el tratamiento con NORETISTERONA CRAVERI. Como medidas anticonceptivas se emplearán métodos no hormonales (con excepción del método del ritmo según Ogino-Knaus y de la temperatura). Si siguiendo el esquema terapéutico señalado no se presentan hemorragias por privación en intervalos de 28 días, aproximadamente, hay que contar con la posibilidad de un embarazo, pese al empleo de medidas anticonceptivas. En tal caso, se interrumpirá el tratamiento hasta que se haya realizado un diagnóstico diferencial.

Diabetes:

Si la paciente padece diabetes, debe someterse a una estricta vigilancia médica.

Enfermedades vasculares y tromboembólicas:

De los estudios epidemiológicos realizados, se deduce que el empleo de ovulostáticos orales que contienen un estrógeno y un gestágeno va acompañado de una mayor incidencia de enfermedades tromboembólicas. Si bien NORETISTERONA CRAVERI no contiene estrógeno, se debe considerar la posibilidad de un incremento del riesgo tromboembólico al evaluar la relación riesgo/beneficio del uso del medicamento. Es importante tener en consideración que el riesgo de incidentes tromboembólicos puede verse incrementado por varios factores: el hábito de fumar, obesidad, edad, hipertensión arterial, trastornos de la coagulación o del metabolismo, procesos tromboembólicos,


DANIELA DASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. 10.000


EDUARDO D. RODRIGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

várices o tratamientos venosos previos, diabetes severa con alteraciones vasculares o anemia de células falciformes. Se debe prestar atención durante el puerperio a la posibilidad de un ligero aumento en el riesgo de procesos tromboembólicos.

Alteraciones Hepáticas:

Durante el tratamiento con sustancias hormonales tales como la que contiene NORETISTERONA CRAVERI, se han observado algunas modificaciones hepáticas benignas, y más raramente aún malignas, que en casos aislados pueden provocar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la paciente. Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Retención de líquidos:

La noretisterona puede ocasionar retención líquida, por lo que debe ser empleada con precaución en el caso de ciertas patologías que puedan agravarse a causa de ello (epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o renal).

Depresión:

Las mujeres con antecedentes depresivos podrían tener modificación de la sintomatología durante el uso del medicamento. Se recomienda ejercer un estricto control médico y eventualmente suspender la medicación si el cuadro psicológico así lo requiere.

Otras:

Luego de la curación de una hepatitis viral, deben transcurrir por lo menos 6 meses para que puedan ser administrados productos tales como NORETISTERONA CRAVERI.

En mujeres con antecedentes de cloasma, particularmente durante el embarazo, pueden tener un riesgo mayor de padecer cloasma u otras alteraciones pigmentarias mientras toman NORETISTERONA CRAVERI. Se recomienda no tomar sol ni exponerse a radiación ultravioleta mientras se esté usando el medicamento.

Se desconoce cuales son los efectos potenciales a largo plazo de la noretisterona sobre la función hipofisaria, suprarrenal, ovárica, uterina y hepática.

Empleo en pediatría: no corresponde.

Empleo en geriatría: no corresponde.

Motivos para interrumpir inmediatamente la medicación

Aparición por primera vez de dolor de cabeza similar al de la jaqueca o frecuente presentación de cefaleas de intensidad no habitual, trastornos repentinos de la percepción (por ejemplo, de la visión, de la audición), exacerbación de ataques epilépticos, signos iniciales de tromboflebitis o tromboembolias (por ejemplo, hinchazón o dolores desacostumbrados en las piernas, dolores punzantes al respirar o tos de origen desconocido), sensación de dolor y constricción en el tórax, intervenciones quirúrgicas planeadas de antemano (6 semanas antes de la fecha prevista), inmovilidad forzosa (accidentes, etc.), aparición de ictericia, presentación de hepatitis, prurito generalizado, hepatomegalia con sospecha de tumor hepático, aumento considerable de la tensión arterial, estados depresivos o embarazo.

DANIELA BASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. 10.098

EDUARDO D. RODRIGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

PRECAUCIONES

1- Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

a) Medicamentosas

Otras sustancias administradas simultáneamente pueden ejercer interacciones recíprocas. Los preparados que inducen las enzimas microsomales hepáticas tales como los barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, meprobamato, fenilbutazona o rifampicina, pueden disminuir la actividad de los progestágenos debido a un aumento del metabolismo. De igual modo, la modificación de la flora intestinal, comprobada con la administración simultánea de ciertos antibióticos, puede reducir la tasa de reabsorción del principio activo. El uso de NORETISTERONA CRAVERI pueden modificar los requerimientos de antidiabéticos orales o de insulina, debido a la alteración de la tolerancia a la glucosa.

Es importante consultar las posibles interacciones medicamentosas al momento de prescribir el medicamento.

b) Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con acetato de noretisterona los siguientes parámetros pueden verse modificados: gonadotrofinas, progesterona, pregnandiol, testosterona, estrógenos, cortisol, glucosa, hormonas tiroideas, ácido fólico y factores de la coagulación sanguínea. En relación con los últimos se observa: elevación del tiempo de protrombina, elevación de los factores VII, VIII, IX y X, disminución de la antitrombina III e incremento de la agregación plaquetaria inducida por noradrenalina.

2- Embarazo y lactancia:

Está contraindicado el uso de NORETISTERONA CRAVERI durante el embarazo. Durante la lactancia hasta un 0,1% de la dosis materna diaria de noretisterona puede pasar al lactante. Se recomienda consultar con un profesional médico sobre la seguridad del uso del producto si la mujer está amamantando.

3- Niños y Adolescentes:

NORETISTERONA CRAVERI no está indicado en niños. En adolescentes tiene indicación sólo después de la menarca.

4- Ancianidad/Postmenopausia:

NORETISTERONA CRAVERI no está indicado para terapia en pacientes afeosas ni tampoco pacientes postmenopáusicas.

5- Pacientes con alteración de la función hepática:

Se debe evaluar el riesgo beneficio del uso de NORETISTERONA CRAVERI en pacientes con alteración de la función renal o hepática. El uso del medicamento está contraindicado en pacientes con alteraciones severas del funcionamiento orgánico.

Datos preclínicos de seguridad:

No se evidenciaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado para los humanos durante los estudios de tolerancia sistémica después de la administración repetida de acetato de noretisterona, enantato de noretisterona o noretisterona.

DANIELA BASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. 16.096

EDUARDO D. RODRÍGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

Los estudios de toxicidad a largo plazo con dosis repetidas para evaluar una posible actividad tumorigénica no indicaron un potencial tumorigénico en caso de uso terapéutico de acetato de noretisterona en humanos. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores homonodependientes.

Los estudios *in vitro* para la evaluación de la genotoxicidad no evidenciaron que el acetato de noretisterona, el enantato de noretisterona o la noretisterona posean potencial mutagénico.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva realizados con acetato de noretisterona, así como con enantato de noretisterona, mostraron signos de masculinización en fetos femeninos cuando se administraron a dosis elevadas durante el período de desarrollo de los genitales externos. Ya que los estudios epidemiológicos señalan que este efecto es relevante para los humanos después de dosis elevadas, se debe tener en cuenta que el uso de NORETISTERONA CRAVERI puede provocar signos de virilización en fetos femeninos si se administra durante la fase homonosensible de la diferenciación sexual somática (a partir del día 45 del embarazo en adelante). Aparte de lo anteriormente mencionado no se obtuvo en estos estudios evidencia de efectos teratogénicos que indiquen malformación.

No se realizaron estudios para evaluar un posible potencial sensibilizante del medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones indeseables a la medicación se presentan normalmente en los primeros días a semanas de tratamiento y normalmente revierten con el uso continuado.

Entre las reacciones más comunmente comunicadas en relación al uso de NORETISTERONA CRAVERI se destacan las siguientes:

Trastornos del sistema inmunológico: son raras las reacciones de hipersensibilidad

Trastornos del tracto genitourinario: hemorragias intermenstruales, tensión mamaria.

Trastornos del tracto gastrointestinal: náuseas, vómitos. *Raramente:* disturbios de la función hepática o de la secreción biliar, prurito, ictericia colestática, colestasis.

Trastornos del sistema nervioso central: ocasionalmente migraña, cefaleas, tendencias depresivas.

Trastornos del sistema endócrino: edemas, retención hidrosalina, modificación de la tolerancia a la glucosa.

Trastornos de la piel: acné, cloasma, reacciones alérgicas, prurito, exantema, urticaria.

Trastornos del sistema cardiovascular: aumento de la tensión arterial.

Varios: disminución de la tolerancia a las lentes de contacto, disturbios visuales y auditivos, amenorrea, metrorragia.

SOBREDOSIFICACIÓN

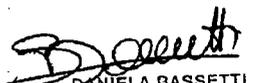
Los estudios sobre toxicidad aguda realizados con acetato de noretisterona muestran la existencia del riesgo de sufrir efectos adversos agudos en caso de ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria.

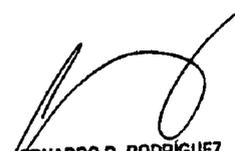
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4982-6666/2247

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

Optativamente a otros Centros de Intoxicaciones.


DANIELA BASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. 16.096


EDUARDO D. RODRIGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.



6540

PRESENTACIÓN

NORETISTERONA CRAVERI: envases conteniendo 20 comprimidos de 5 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original, entre 15°C y 30°C .

No use éste producto después de la fecha indicada en el envase.

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y SOLO SE PUEDE OBTENER O REPETIR SU USO MEDIANTE RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

Director Técnico: Eduardo Daniel Rodríguez. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5453-4555 · Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión:/...../.....

DANIELA BASSETTI
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT: 16:096

EDUARDO D. RODRÍGUEZ
APODERADO
CRAVERI S.A.I.C.