



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

6311

BUENOS AIRES, 15 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008052-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

7

8



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº 6311

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

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

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

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

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

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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº 6311

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 LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BIOSINTEX y nombre/s genérico/s LEVONORGESTREL+ ETINILESTRADIOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por BIOSINTEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

07



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **6 3 1 1**

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.

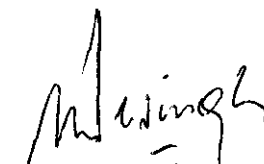
ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar 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.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifiqúese 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°:1-0047-0000-008052-09-7

DISPOSICIÓN N°: **6 3 1 1**


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.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6 3 1 1

Nombre comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BIOSINTEX

Nombre/s genérico/s: LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BIOSINTEX

Clasificación ATC: G03AA.

Indicación/es autorizada/s : CONTRACEPCION HORMONAL.

Concentración/es: 0.030 MG de ETINILESTRADIOL, 0.150 MG de LEVONORGESTREL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0.030 MG, LEVONORGESTREL 0.150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.50



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

MG, LACTOSA MONOHIDRATO 63.92 MG, POVIDONA K 30 2.50 MG, ALMIDON DE MAIZ 15.00 MG, OPADRY WHITE 2.50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: envase conteniendo un blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envase conteniendo un blister calendario con 21 comprimidos recubiertos. Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 °C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **6 3 1 1**

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



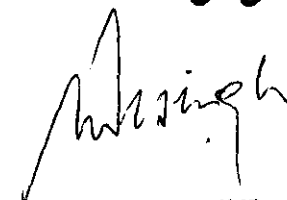
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6311**



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

PROYECTO DE ROTULO

6311



**LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL BIOSINTEX
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Levonorgestrel 0,15 mg - Etinilestradiol 0,03 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA

LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL BIOSINTEX

Cada comprimido recubierto contiene:

Levonorgestrel	0,150 mg
Etinilestradiol	0,030 mg
Lactosa monohidrato	63,920 mg
Almidón de maíz	15,000 mg
Povidona K30	2,500 mg
Croscaramelosa sódica	0,500 mg
Estearato de Magnesio	0,400 mg
Opadry White	2,500 mg

Presentación:

Envase conteniendo un blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.
Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 blisters calendario por 21 comprimidos.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar en lugar seco, a una temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

Lote:

Vencimiento:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

LABORATORIO BIOSINTEX S.A.

Salom 657. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. CP: C1277ADC.
Director técnico: Montenegro, Diego - Farmacéutico.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.

631



PROYECTO DE PROSPECTO

LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL BIOSINTEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Levonorgestrel 0,15 mg - Etinilestradiol 0,03 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA

LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL BIOSINTEX

Cada comprimido recubierto contiene:

Levonorgestrel	0,150 mg
Etinilestradiol	0,030 mg
Lactosa monohidrato	63,920 mg
Almidón de maíz	15,000 mg
Povidona K30	2,500 mg
Croscaramelosa sódica	0,500 mg
Estearato de Magnesio	0,400 mg
Opadry White	2,500 mg

Indicaciones:

Contracepción hormonal.

Acción terapéutica:

Anovulatorio.

Características farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas: los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona leutinizante) y FSH (hormona foliculo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino. Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc.) como extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc.).

Propiedades farmacocinéticas:

Levonorgestrel: absorción: administrado por vía oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de cerca de 3-4ng/ml se alcanzan aproximadamente 1 hora después de una sola toma. La biodisponibilidad del levonorgestrel es prácticamente completa después de la administración oral. Distribución: el levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,3% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroides libres, aproximadamente el 64% se une a la SHBG de forma específica y alrededor del 35% se une a la albúmina de forma inespecífica. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la proporción de levonorgestrel unido a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción unida a la SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente del levonorgestrel es de aproximadamente 184 l después de la administración única. Metabolismo: el levonorgestrel se metaboliza completamente por las vías conocidas del metabolismo esteroideo. La tasa de depuración del suero es aproximadamente de 1,3-1,6ml/min/kg. Eliminación: los niveles séricos de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 20-23 horas. El levonorgestrel no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de levonorgestrel se excretan por la orina y el bilis en una proporción aproximada de 1:1. La vida media de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día. Condiciones en estado de equilibrio: después de la ingestión diaria del fármaco, las concentraciones séricas aumentan aproximadamente tres a cuatro veces, alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética del levonorgestrel está influida por la concentración de SHBG, que se eleva aproximadamente 1,7 veces

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

JORGE PASCIA
Presidente
BIOSINTEX S.A.



después de la administración oral diaria. Este efecto lleva a una reducción de la tasa de depuración de aproximadamente 0,7ml/min/kg en condiciones de equilibrio.

Etinilestradiol: absorción: el etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 95pg/ml en el término de 1-2 horas. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad oral media del 45%, con una variación interindividual importante de aproximadamente 20-65%. Distribución: el etinilestradiol se une en gran medida, pero 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. Metabolismo: el etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El 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 7ml/min/kg. Eliminación: las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en dos fases de eliminación, caracterizadas por vidas medias de aproximadamente 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. El 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. Condiciones en estado de equilibrio: de acuerdo con la vida media variable de la fase de eliminación terminal del suero y a la ingestión diaria, los niveles séricos de equilibrio de etinilestradiol se alcanzan aproximadamente después de una semana. Las concentraciones séricas del etinilestradiol aumentan ligeramente después de la administración oral diaria. La concentración máxima es de aproximadamente 114pg/ml al final de un ciclo de tratamiento.

Posología y forma de administración:

Como tomar este producto: Si se toman correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta de la píldora. Los comprimidos recubiertos deben tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Se tomará un comprimido recubierto diario durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia suele dar comienzo 2-3 días después de tomar la última comprimido, y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar este producto: si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior): las comprimidos se empezarán a tomar el 1° día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar del 2° al 5° día, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los primeros 7 días de toma de comprimidos. Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC), un anillo vaginal o un parche transdérmico: la mujer debe empezar a tomar este producto preferiblemente el día siguiente al de la toma de la última comprimido activa de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos o al intervalo en el que tomaba comprimidos de placebo de su AOC previo. Si se ha empleado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar el producto preferiblemente el día en que éstos se retiran, pero a más tardar el día en que tendría lugar la siguiente aplicación. Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno: la mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de toma de comprimidos. Tras un aborto espontáneo 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 espontáneo en el segundo trimestre: para mujeres lactantes, véase Embarazo y Lactancia. Se aconsejará a la mujer que emplee a tomar la medicación del día 21 al 28 después del parto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales,

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

JORGE MARCIA
Presidente
BIOSINTEX S.A.



hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual. Conducta por seguir si se olvida la toma de algún comprimido: la protección anticonceptiva 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 por seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas: nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 7 días; es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente: 1ra semana: 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 condón. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantas más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo usual sin comprimidos, mayor es el riesgo de un embarazo. 2da semana: 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 más de 1 comprimido, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días. 3ra semana: el riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía del siguiente intervalo sin comprimidos. No obstante, ajustando 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. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine el segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma comprimidos. 2. Se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar comprimidos, incluyendo en este período los días en que olvidó tomar los comprimidos, y luego continuar con el siguiente envase. Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin medicación, 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 de la comprimido, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección "Conducta por seguir si se olvida la toma de alguna 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 de este producto sin dejar el intervalo usual sin comprimidos. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee, hasta que se acabe el segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. A continuación, se deja el intervalo usual de 7 días sin comprimidos y se reanuda la toma regular. Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, debe acortar el próximo intervalo libre de comprimidos 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).

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.

**Contraindicaciones:**

No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo. Presencia o antecedentes de episodios trombóticos / tromboembólicos arteriales o venosos (p.ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular. Presencia o antecedentes de patologías que predisponen a una trombosis (p.ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho). Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con compromiso vascular. La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (véase Advertencias). Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p.ej., de los órganos genitales o de las mamas). Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha de éste. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Efectos secundarios:

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias" y "Precauciones". Otros efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de AOC, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada, son:

ORGANO O SISTEMA	FRECUENTE (≥ 1/100)	POCO FRECUENTE (< 1/100 - ≥ 1/1000)	RARO (< 1/1000)
Trastornos Oculares			Intolerancia a las lentes de contacto.
Gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal.	Vómitos, diarrea.	
Trastornos inmunitarios			Hipersensibilidad.
Investigaciones	Aumento de peso		Reducción de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.		Retención de líquido	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña	
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo. Cambios del estado de ánimo.	Disminución de la libido.	Aumento de la libido.
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Hipersensibilidad y dolor en las mamas.	Hipertrofia de las mamas.	Flujo vaginal. Secreción de las mamas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, urticaria.	Eritema nodoso, eritema multiforme.

Advertencias:

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo / beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez 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. El riesgo de presentar tromboembolismo venoso es más alto durante el primer año en el cual la mujer emplea un AOC. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (<0,05 mg 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

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.



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 tromboticos tromboembolicos 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; 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; trastornos motores; abdomen agudo. El riesgo de eventos tromboticos/tromboembolicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores: edad. Tabaquismo (con un consumo importante y 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 30 kg/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. Otras entidades 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 prólogo de 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: el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, p.ej., tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera. 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 toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal. Otras entidades: las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

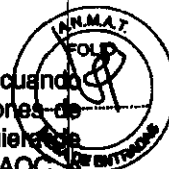
JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.



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. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa 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 otoesclerosis. En mujeres que sufran de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema. 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 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 <0,05mg 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. Examen/consulta médica: antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias, y estos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (p. ej., un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p. ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben 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. Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual. Disminución de la eficacia: la eficacia de los AOC puede disminuir, p. ej., si la mujer olvida tomar las grageas, en caso de alteraciones gastrointestinales o si toma medicación concomitante. 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. Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante el intervalo sin grageas. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección Dosificación, 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: 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 [(p. ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y, posiblemente, también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan)]. También se ha informado que los inhibidores de la proteasa (p.ej., ritonavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH (p.ej., nevirapina), así como las combinaciones de ellos, pueden potencialmente afectar el metabolismo hepático. Interferencia con la circulación enterohepática: en algunos informes clínicos,

6311



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 las grageas del envase de AOC, se empezará el siguiente envase del AOC sin dejar el intervalo usual sin grageas. Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina). Nota: debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones. 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), p.ej., la 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.

Datos preclínicos sobre seguridad: los datos preclínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria: no se han observado efectos.

Embarazo y lactancia:

Este producto no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento, deberá interrumpirse su administración. No obstante, estudios epidemiológicos realizados a gran escala no han revelado un riesgo aumentado de defectos de nacimiento en hijos de madres que emplearon AOC antes del embarazo, ni de efectos teratógenicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación. 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, pero no hay pruebas de que ello afecte la salud del lactante de forma adversa.

Sobredosificación

No se han informado efectos graves después de la ingestión de anticonceptivos orales por parte de niños pequeños. En las mujeres puede aparecer un sangrado por supresión. En todos los casos es aconsejable la consulta médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

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

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en lugar seco, a una temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

Presentación

Envases conteniendo un blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 blisters calendario por 21 comprimidos.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

JORGE SANCIA
Presidente
BIOSINTEX S.A.

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

6311




LABORATORIO BIOSINTEX S.A.

Salom 657. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. CP: C1277ADC.

Director técnico: Montenegro, Diego - Farmacéutico.


Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.


JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008052-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 6311, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por BIOSINTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BIOSINTEX

Nombre/s genérico/s: LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BIOSINTEX

Clasificación ATC: G03AA.

Indicación/es autorizada/s : CONTRACEPCION HORMONAL.

Concentración/es: 0.030 MG de ETINILESTRADIOL, 0.150 MG de LEVONORGESTREL.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0.030 MG, LEVONORGESTREL 0.150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.50 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 63.92 MG, POVIDONA K 30 2.50 MG, ALMIDON DE MAIZ 15.00 MG, OPADRY WHITE 2.50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: envase conteniendo un blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envase conteniendo un blister calendario con 21 comprimidos recubiertos. Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 blister calendario con 21 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 °C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BIOSINTEX S.A. el Certificado N° **55827**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **15 OCT 2010**, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6311


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