



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

DISPOSICIÓN Nº 6546

BUENOS AIRES, 26 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003764-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

5.



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

DISPOSICIÓN Nº **6 5 4 6**

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 los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Por ello;

U)



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

DISPOSICIÓN Nº 6546

**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 IRINA 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 Nº 1.2.1, por MEDIPHARMA 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 - 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 CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

U

M
A



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

DISPOSICIÓN Nº **6 5 4 6**

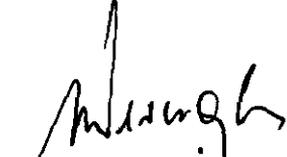
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-003764-10-1

DISPOSICIÓN Nº: **6 5 4 6**


D. 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°: **6 5 4 6**

Nombre comercial: IRINA

Nombre/s genérico/s: DROSPIRENONA + ETINILESTRADIOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TEODORO VILARDEBO 2839/65, 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: IRINA

Clasificación ATC: G03AA09.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 0,03 MG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO ACTIVOS:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0,03 MG, DROSPIRENONA 3 MG.

U1



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

6 5 4 6

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.40 MG, POVIDONA 3.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.80 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.09 MG, OPADRY YS-1-7006 82.00 C.S.P. MG, ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80.00 MG.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCO INACTIVOS:

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006 AL 5% C.S.P. 82 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLOS ACTIVOS + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVOS). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta; ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLOS ACTIVOS + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVOS). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO

U,



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

6 5 4 6

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: IRINA D24.

Clasificación ATC: G03AA09.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 0,02 MG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVOS:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0,02 MG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.09 MG, POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006 AL 5% C.S.P. 82 MG.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCO INACTIVOS:

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE

S.



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

6 5 4 6

MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006
AL 5% C.S.P. 82 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (24
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO
LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS (24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 4
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: IRINA D.

5



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

6 5 4 6

Clasificación ATC: G03AA09.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 0,02 MG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVOS:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0,02 MG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.40 MG, POVIDONA 3.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.80 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.09 MG, OPADRY YS-1-7006 82.00 C.S.P. MG, ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80.00 MG.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVOS:

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006 AL 5% C.S.P. 82 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO

5
.



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

6 5 4 6

LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **6 5 4 6**

M
S


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



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

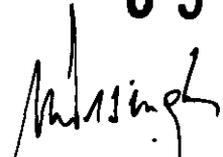
ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

6 5 4 6


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: 1-0047-0000-003764-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6546**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por MEDIPHARMA 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: IRINA

Nombre/s genérico/s: DROSPIRENONA + ETINILESTRADIOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TEODORO VILARDEBO 2839/65, 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: IRINA



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

Clasificación ATC: G03AA09.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 0,03 MG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLO ACTIVOS:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0,03 MG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.40 MG, POVIDONA 3.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.80 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.09 MG, OPADRY YS-1-7006 82.00 C.S.P. MG, ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80.00 MG.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCO INACTIVOS:

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006 AL 5% C.S.P. 82 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLOS ACTIVOS + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVOS). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS

5,

✓



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

RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS AMARILLOS ACTIVOS + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVOS). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: IRINA D24.

Clasificación ATC: G03AA09.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 0,02 MG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVOS:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0,02 MG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44



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

MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.09 MG,
POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA
MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006 AL 5% C.S.P. 82 MG.

COMPRESOS RECUBIERTOS BLANCO INACTIVOS:

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44
MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE
MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006
AL 5% C.S.P. 82 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRESOS RECUBIERTOS (24
COMPRESOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 4 COMPRESOS RECUBIERTOS
BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120 COMPRESOS RECUBIERTOS, SIENDO
LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRESOS
RECUBIERTOS (24 COMPRESOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 4
COMPRESOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120
COMPRESOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses



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

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: IRINA D.

Clasificación ATC: G03AA09.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 0,02 MG de ETINILESTRADIOL, 3 MG de DROSPIRENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVOS:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0,02 MG, DROSPIRENONA 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.40 MG, POVIDONA 3.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.80 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.09 MG, OPADRY YS-1-7006 82.00 C.S.P. MG, ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80.00 MG.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVOS:

Excipientes: ALMIDON DE MAIZ 12.78 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 15.44 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.8 MG, POVIDONA 3.4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO C.S.P. 80 MG, OPADRY YS-1-7006 AL 5% C.S.P. 82 MG.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ROSA ACTIVO + 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLANCOS INACTIVO). 56, 560 Y 1120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

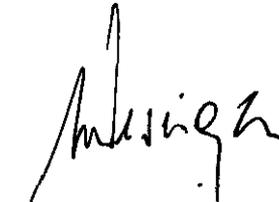
Período de vida Útil: 36 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MEDIPHARMA S.A. el Certificado N° **55860**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **26 OCT 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6546**


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

MEDIPHARMA



6 5 4 6



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

PROYECTO DE RÓTULO

IRINA

DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (21 comprimidos amarillos - 7 comprimidos blancos)

COMPOSICIÓN:

Cada tipo de comprimido recubierto contiene:

	amarillo	blanco
Drospirenona	3,0000 mg	-----
Etinilestradiol	0,0300 mg	-----
Almidón de maíz	12,7800 mg	12,7800 mg
Almidón pregelatinizado	15,4400 mg	15,4400 mg
Croscarmellosa Sódica	0,8000 mg	0,8000 mg
Oxido de hierro amarillo	0,0900 mg	-----
Povidona	3,4000 mg	3,4000 mg
Estearato de magnesio	0,4000 mg	0,4000 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	80,0000 mg	80,0000 mg
Opadry YS-1-7006 al 5% c.s.p	82,0000 mg	82,0000 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

DIRECTOR TÉCNICO:

Silvio R. Fiorentino - Farmacéutico

LABORATORIOS MEDIPHARMA S.A.

Calle 143 N° 1435 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires.

Nota: el mismo texto corresponde para envase conteniendo 56, 560 y 1120 comprimidos recubiertos los dos últimos para Uso Hospitalario.

Medipharma
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico

Medipharma SA
Noemí R. Kaplan Casuto
Apoderada

MEDIPHARMA

6 5 4 6

000102



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

PROYECTO DE RÓTULO

IRINA D

DROSPIRENONA 3 mg- ETINILESTRADIOL 0.02 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (21 comprimidos rosas – 7 comprimidos blancos)

COMPOSICIÓN:

Cada tipo de comprimido recubierto contiene:

	rosa	blanco
Drospirenona	3,0000 mg	-----
Etinilestradiol	0,0200 mg	-----
Almidón de maíz	12,7800 mg	12,7800 mg
Almidón pregelatinizado	15,4400 mg	15,4400 mg
Croscarmellosa Sódica	0,8000 mg	0,8000 mg
Oxido de hierro rojo	0,0900 mg	-----
Povidona	3,4000 mg	3,4000 mg
Estearato de magnesio	0,4000 mg	0,4000 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	80,0000 mg	80,0000 mg
Opadry YS-1-7006 al 5% c.s.p	82,0000 mg	82,0000 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

DIRECTOR TÉCNICO:

Silvio R. Fiorentino— Farmacéutico

LABORATORIOS MEDIPHARMA S.A.

Calle 143 N ° 1435 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires.

Nota: el mismo texto corresponde para envase conteniendo 56, 560 y 1120 comprimidos recubiertos las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Medipharma S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Dir. Técnico

Medipharma S.A.
Noemí F. Kaplan Casuto
Apoderada

MEDIPHARMA

6 5 4 6

000193



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

PROYECTO DE RÓTULO

IRINA D 24

**DROSPIRENONA 3 mg- ETINILESTRADIOL 0.02 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos rosas – 4 comprimidos blancos)

COMPOSICIÓN:

Cada tipo de comprimido recubierto contiene:

	rosa	blanco
Drospirenona	3,0000 mg	-----
Etinilestradiol	0,0200 mg	-----
Almidón de maíz	12,7800 mg	12,7800 mg
Almidón pregelatinizado	15,4400 mg	15,4400 mg
Croscarmellosa Sódica	0,8000 mg	0,8000 mg
Oxido de hierro rojo	0,0900 mg	-----
Povidona	3,4000 mg	3,4000 mg
Estearato de magnesio	0,4000 mg	0,4000 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	80,0000 mg	80,0000 mg
Opadry YS-1-7006 al 5% c.s.p	82,0000 mg	82,0000 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

DIRECTOR TÉCNICO:

Silvio R. Fiorentino– Farmacéutico

LABORATORIOS MEDIPHARMA S.A.

Calle 143 N ° 1435 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires.

Nota: el mismo texto corresponde para envase conteniendo 56, 560 y 1120 comprimidos recubiertos las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Medipharma S.A.
Farm. S.R.L. Fiorentino
Director Técnico

Medipharma SA
Noel R. Kaplan Casuto
Aprobada

MEDI PHARMA



6 5 4 6



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

PROYECTO DE PROSPECTO

IRINA D 24
DROSPIRENONA 3 mg- ETINILESTRADIOL 0.02 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada tipo de comprimido recubierto contiene:

	Rosa	Blanco
Drospirenona	3,0000 mg	-----
Etinilestradiol	0,0200 mg	-----
Almidón de maíz	12,7800 mg	12,7800 mg
Almidón pregelatinizado	15,4400 mg	15,4400 mg
Croscarmellosa Sódica	0,8000 mg	0,8000 mg
Oxido de hierro rojo	0,0900 mg	-----
Povidona	3,4000 mg	3,4000 mg
Estearato de magnesio	0,4000 mg	0,4000 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	80,0000 mg	80,0000 mg
Opadry YS-1-7006 al 5% c.s.p	82,0000 mg	82,0000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anovulatorio.

INDICACIONES:

Anticoncepción hormonal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan mediante la inhibición de la ovulación por diversos mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Si bien su mecanismo primario de acción es la inhibición de la ovulación, otros efectos incluyen cambios en el moco cervical (dificultando la entrada de los espermatozoides al útero) y el endometrio.

Medipharma S.A.
Farm. Sino Argentino
Dirección Técnica

Medipharma SA
Noemi E. Kaplan Casato
Apolesada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.).

La drospirenona es un análogo de la espironolactona con actividad antimineralocorticoide que puede prevenir el aumento de peso y otros síntomas causados por la retención hidrosalina. Compensa la retención de sodio causada por los estrógenos, lo que da lugar a una muy buena tolerancia, y tiene efectos positivos sobre el síndrome premenstrual. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable con aumento de la HDL. Asimismo la drospirenona ejerce actividad antiandrogénica, lo que produce un efecto positivo sobre la piel y una disminución de las lesiones del acné y de la producción de sebo. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

La drospirenona carece de toda actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y anti-glucocorticoide, lo cual, junto con sus propiedades antimineralocorticoide y antiandrogénica, le confiere un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona. Además, hay evidencia de un menor riesgo de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (9,95 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes de ovarios, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también implica a los AOC de dosis bajas

Propiedades farmacocinéticas:

Drospirenona:

Absorción: administrada por vía oral, la drospirenona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad. Con una sola administración se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml al cabo de alrededor de 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Distribución: la drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo del 3% al 5% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de 3.7-4.2 l/kg.

Metabolismo: la drospirenona se metaboliza completamente. 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; los dos metabolitos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, la drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4, observándose también que posee capacidad de inhibir, *in vitro*, a esta enzima y al citocromo P450 1A1, citocromo P450 2Q9 y al citocromo P450 2C19. La tasa de eliminación del suero es de 1.2-1.5 ml/min./kg. Cuando se administró drospirenona de forma aguda junto con etinilestradiol, no se observó ninguna interacción directa.



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Eliminación: los niveles séricos de drospirenona disminuyen en 2 fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La drospirenona no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona 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 1.7 día.

Condiciones en estado de equilibrio: Durante el tratamiento las concentraciones máximas de equilibrio en suero son de aproximadamente 70 ng/ml, las cuales son alcanzadas luego de 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumulan en un factor de 3, como consecuencia de la relación entre su vida media terminal y el intervalo de dosis.

Poblaciones especiales

Efectos por compromiso renal

Los niveles plasmáticos de drospirenona en mujeres con compromiso renal leve (CLcr de 50-80 ml/min) son comparables a aquellos de mujeres con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Los niveles séricos de drospirenona fueron en promedio 37% mayores en mujeres con compromiso moderado de la función renal (CLcr 30-50 ml/min), en comparación con aquellos obtenidos en mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efectos por compromiso hepático

En mujeres con compromiso moderado de la función hepática (Child-Pugh B), los perfiles medios séricos de concentración-tiempo de drospirenona fueron comparables con aquellos de mujeres con función hepática normal durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de Cmax. La reducción de las concentraciones séricas de drospirenona durante la fase de disposición terminal fue aproximadamente 1.8 veces mayor en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con voluntarias con función hepática normal. Se observó una disminución del 50% en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con aquellas voluntarias con función hepática normal. La disminución observada en la depuración de la drospirenona en voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los 2 grupos de voluntarias. Aún en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden generar hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior normal. Teniendo en cuenta los resultados de este estudio se puede concluir que la combinación etinilestradiol/espironolactona es bien tolerada en pacientes con compromiso hepático leve a moderado (Child—Pugh B)

Grupos étnicos

Se estudió el efecto de los factores étnicos sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol tras la administración oral única y repetida a mujeres jóvenes y sanas, tanto caucásicas como japonesas. Los resultados no mostraron diferencias en la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol.

Etinilestradiol:

Medipharma S.A.
Farm. S.A. B. Lorentino
Médico

Medipharma SA
Noemí E. Kaplan Casato
Apócrada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Absorción: el etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 54-100 pg/ml después de 1-2 horas de una única administración oral. 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%. La ingestión concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad del etinilestradiol aproximadamente en un 25% de los sujetos estudiados, mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

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 glucuronidos y sulfato. Se ha informado un clearance que oscila entre 2.3 y 7.0 ml/min/kg.

Eliminación: las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en 2 fases de eliminación, caracterizadas por vidas medias de 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 aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio: las condiciones correspondientes al estado de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, cuando las concentraciones séricas del fármaco son mayores en un 40-110%, comparadas con las obtenidas con una dosis única.

Insuficiencia renal: Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda (ver en la sección Contraindicaciones). El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la drospirenona (3 mg/día durante 14 días) y el efecto de la drospirenona en los niveles séricos de potasio fue investigado en un grupo de mujeres (N=28, edad 30-65 años) con función renal normal o con un deterioro leve o moderado de la misma. Todas las pacientes tenían una dieta baja en potasio. Durante el estudio, 7 pacientes continuaron con el uso de drogas ahorradoras de potasio para el tratamiento de la enfermedad subyacente. En el día 14º (estado de equilibrio) del tratamiento con drospirenona, los niveles séricos de drospirenona en el grupo que tenía deterioro renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min.) eran comparables con los del grupo que tenía una función renal normal (clearance de creatinina mayor a 80 ml/min.). Los niveles séricos de drospirenona eran, en promedio, 37% más altos en el grupo que tenía un deterioro renal moderado (clearance de creatinina de 30-50 ml/min.), comparado con aquellos que tenían función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró efecto clínico significativo alguno en la concentración sérica de potasio. Si bien no se observó hiperpotasemia en el estudio, en 5 de las 7 pacientes que continuaron el uso de las drogas ahorrado-

Medipharma
Fárm. S.A. Lorentino
Técnico

Medipharma SA
Noemí R. Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

- La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de 1 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 de comprimidos se rige por estas 2 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:

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 condón. 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 comprimidos de placebo, 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 de placebo (blancos). No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si se siguen una de las 2 opciones siguientes, no se necesitarán adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado se hayan tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se debe aconsejar que siga la primera de las 2 opciones que se indican a continuación y que además se adopten medidas adicionales durante los 7 días siguientes

- 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 activos. Se deben descartar los 7 comprimidos de placebo (blancos). Se debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que se tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero se puede presen-



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

tar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que se toman comprimidos activos.

- Se puede aconsejar también 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 la fase de comprimidos de placebo (blancos), 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 dentro de 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 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 **IRINA D 24** sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular de **IRINA D 24** se reanuda después de la fase de comprimidos de placebo. 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 de placebo (blancos) 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

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 medicamento si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (por ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de pródromos de una trombosis (por ej.: ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.

Medipharma S.A.
Farm. S. de Florentino
Técnico

Medipharma SA
Noemí R. Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

- 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 hipertriglicéridemia importante.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (por ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la especialidad medicinal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Si se encuentran presentes algunas de las situaciones o factores de riesgo detallados a continuación, evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que comience 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 de 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 asociada al empleo de AOC, por ej.: en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas. No existe un consenso acerca de la aparición de estos episodios relacionada al empleo de AOC.

Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso y súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de

Medipharma SA
Farm. Silvio P. Casuto
Diseño Gráfico

Medipharma SA
Nelson R. Kaplan Casuto
Aboderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

inicio repentino; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopiá; 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 trombóticos/tromboembólicos venosas 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 (por ej.: tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a una 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.

Debe tenerse en cuenta el mayor del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras enfermedades 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 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, anti-coagulante 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 (<0,05 mg de etinilestradiol).



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus de 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, por 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 usuarios 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 hemorragia 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

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. 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.

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 bilia-



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

res; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis.

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 que obligue a alterar el régimen terapéutico en diabéticas que emplean AOC en 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.

Pueden 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 (por ej.: un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (por 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 inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de alteraciones gastrointestinales durante la toma del comprimido activo 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 la fase de comprimidos blancos (placebo). Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones

**Medipharma S.A. Especialidades Medicinales**

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.

Embarazo y lactancia:

IRINA D 24 no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con **IRINA D 24** 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 teratogénicos, cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación. Los datos disponibles sobre el uso de Etinilestradiol/Drospirenona durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos de **IRINA** 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

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 hormono-dependientes

Interacciones Medicamentosas:

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 (por ej.: 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 (por ej.: penicilinas, tetraciclinas).

Medipharma
Farm. S.A. Argentina
Director Médico

Medipharma SA
Noemi R. Kaplan Casuto
ApoDERADA



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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 de placebo (blancos) 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.

Según estudios de inhibición *in vitro* y estudios de interacción *in vivo* realizados con voluntarias usuarias de omeprazol, sinvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción entre drospirenona, a dosis de 3 mg, con el metabolismo de otros fármacos.

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.

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.

Otras interacciones: existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman *IRINA D 24* con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero (antagonistas del receptor de angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona). No obstante, en estudios de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la ECA o indometacina, no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico. Nota: Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Interacciones sobre 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), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

Pediatría:

No debe ser administrado a niños.

Paciente geriátricos:

No corresponde.

REACCIONES ADVERSAS

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:

Sistema	Frecuencia de efectos adversos		
	> 1%	Entre 1 y 0,1 %	< 0.1 %
Inmune			Asma
Endócrino	Alteración menstrual, hemorragias anormales, mamas sensibles		Secreción de pezón
Nervioso	Cefalea, depresión	Cambios en la libido	
Coclear			Hipoacusia
Circulatorio	Cefalea	Hipotensión, hipertensión	Tromboembolia
Gastrointestinal	Nauseas, malestares gástricos		
Piel			Acné, eczema, prurito
Urogenital	Leucorrea, candidiasis vaginal	Vaginitis	
General			Retención hídrica, cambios de peso

Se informaron los siguientes efectos secundarios en usuarios de AOC:

- 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.

Medipharma S.A.
Farm. Silvio Bertino
Dir. Est. Chile
Santiago

Medipharma SA
Noemi R. Kaplan Casuto
Apoderada

MEDIPHARMA



6 5 4 6



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de *IRINA D 24*. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios pre-clínicos. 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 de:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

011- 4962-2247

011- 4962-6666

Hospital Alejandro Posadas: 011-4654-6648

011-4658-7777

Hospital de Niños Sor María Ludovica (La Plata): 0221-451-5555

PRESENTACIONES

Envases por 28, 56, 560 y 1120 comprimidos recubiertos, las dos últimas presentaciones para uso exclusivo hospitalario

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

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

DIRECTOR TÉCNICO:

Silvio R. Fiorentino— Farmacéutico

LABORATORIOS MEDIPHARMA S.A.

Calle 143 N ° 1435 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires.

**MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

Febrero 2010

Medipharma S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico

Medipharma SA
Noemí R. Kaplan Casuto
Aprobada

MEIDIPHARMA



6546

000087



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

PROYECTO DE PROSPECTO

**IRINA D
DROSPIRENONA 3 mg- ETINILESTRADIOL 0.02 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada tipo de comprimido recubierto contiene:

	Rosa	blanco
Drospirenona	3,0000 mg	-----
Etinilestradiol	0,0200 mg	-----
Almidón de maíz	12,7800 mg	12,7800 mg
Almidón pregelatinizado	15,4400 mg	15,4400 mg
Croscarmellosa Sódica	0,8000 mg	0,8000 mg
Oxido de hierro rojo	0,0900 mg	-----
Povidona	3,4000 mg	3,4000 mg
Estearato de magnesio	0,4000 mg	0,4000 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	80,0000 mg	80,0000 mg
Opadry YS-1-7006 al 5% c.s.p	82,0000 mg	82,0000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anovulatorio.

INDICACIONES:

Anticoncepción hormonal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan mediante la inhibición de la ovulación por diversos mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Si bien su mecanismo primario de acción es la inhibición de la ovulación, otros efectos incluyen cambios en el moco cervical (dificultando la entrada de los espermatozoides al útero) y el endometrio.

Medipharma SA
Farm. S. O. Lorentino
Técnico

Medipharma SA
Noemí A. Kaplan Casuto
Apoderada

MEIDIPHARMA



6546

000088

Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.).

La drospirenona es un análogo de la espironolactona con actividad antiminerlocorticoide que puede prevenir el aumento de peso y otros síntomas causados por la retención hidrosalina. Compensa la retención de sodio causada por los estrógenos, lo que da lugar a una muy buena tolerancia, y tiene efectos positivos sobre el síndrome premenstrual. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable con aumento de la HDL. Asimismo la drospirenona ejerce actividad antiandrogénica, lo que produce un efecto positivo sobre la piel y una disminución de las lesiones del acné y de la producción de sebo. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

La drospirenona carece de toda actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y anti-glucocorticoide, lo cual, junto con sus propiedades antiminerlocorticoide y antiandrogénica, le confiere un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona. Además, hay evidencia de un menor riesgo de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (9,95 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes de ovarios, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también implica a los AOC de dosis bajas

Propiedades farmacocinéticas:

Drospirenona:

Absorción: administrada por vía oral, la drospirenona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad. Con una sola administración se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml al cabo de alrededor de 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Distribución: la drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo del 3% al 5% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de 3.7-4.2 l/kg.

Metabolismo: la drospirenona se metaboliza completamente. 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; los dos metabolitos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, la drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4, observándose también que posee capacidad de inhibir, *in vitro*, a esta enzima y al citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 y al citocromo P450 2C19. La tasa de eliminación del suero es de 1.2-1.5 ml/min./kg. Cuando se administró drospirenona de forma aguda junto con etinilestradiol, no se observó ninguna interacción directa.

Medipharma S.A.
Farm. Silvio Perdomo
Dir. Médico

Medipharma SA
Noghi R. Kaplan Casato
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Eliminación: los niveles séricos de drospirenona disminuyen en 2 fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La drospirenona no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona 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 1.7 día.

Condiciones en estado de equilibrio: Durante el tratamiento las concentraciones máximas de equilibrio en suero son de aproximadamente 70 ng/ml, las cuales son alcanzadas luego de 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumulan en un factor de 3, como consecuencia de la relación entre su vida media terminal y el intervalo de dosis.

Poblaciones especiales

Efectos por compromiso renal

Los niveles plasmáticos de drospirenona en mujeres con compromiso renal leve (CLcr de 50-80 ml/min) son comparables a aquellos de mujeres con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Los niveles séricos de drospirenona fueron en promedio 37% mayores en mujeres con compromiso moderado de la función renal (CLcr 30-50 ml/min), en comparación con aquellos obtenidos en mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efectos por compromiso hepático

En mujeres con compromiso moderado de la función hepática (Child-Pugh B), los perfiles medios séricos de concentración-tiempo de drospirenona fueron comparables con aquellos de mujeres con función hepática normal durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de Cmax. La reducción de las concentraciones séricas de drospirenona durante la fase de disposición terminal fue aproximadamente 1.8 veces mayor en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con voluntarias con función hepática normal. Se observó una disminución del 50% en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con aquellas voluntarias con función hepática normal. La disminución observada en la depuración de la drospirenona en voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los 2 grupos de voluntarias. Aún en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden generar hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior normal. Teniendo en cuenta los resultados de este estudio se puede concluir que la combinación etinilestradiol/espironolactona es bien tolerada en pacientes con compromiso hepático leve a moderado (Child—Pugh B)

Grupos étnicos

Se estudió el efecto de los factores étnicos sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol tras la administración oral única y repetida a mujeres jóvenes y sanas, tanto caucásicas como japonesas. Los resultados no mostraron diferencias en la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol.

Etinilestradiol:

Medipharma S.A.
Farm. S.A. de Chile
Santiago, Chile
Especialista Técnico

Medipharma SA
Ngemí R. Kaplan Casulo
ApoDERADA



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Absorción: el etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 54-100 pg/ml después de 1-2 horas de una única administración oral. 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%. La ingestión concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad del etinilestradiol aproximadamente en un 25% de los sujetos estudiados, mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

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 informado un clearance que oscila entre 2.3 y 7.0 ml/min/kg.

Eliminación: las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en 2 fases de eliminación, caracterizadas por vidas medias de 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 aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio: las condiciones correspondientes al estado de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, cuando las concentraciones séricas del fármaco son mayores en un 40-110%, comparadas con las obtenidas con una dosis única.

Insuficiencia renal: Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda (ver en la sección Contraindicaciones). El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la drospirenona (3 mg/día durante 14 días) y el efecto de la drospirenona en los niveles séricos de potasio fue investigado en un grupo de mujeres (N=28, edad 30-65 años) con función renal normal o con un deterioro leve o moderado de la misma. Todas las pacientes tenían una dieta baja en potasio. Durante el estudio, 7 pacientes continuaron con el uso de drogas ahorradoras de potasio para el tratamiento de la enfermedad subyacente. En el día 14° (estado de equilibrio) del tratamiento con drospirenona, los niveles séricos de drospirenona en el grupo que tenía deterioro renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min.) eran comparables con los del grupo que tenía una función renal normal (clearance de creatinina mayor a 80 ml/min.). Los niveles séricos de drospirenona eran, en promedio, 37% más altos en el grupo que tenía un deterioro renal moderado (clearance de creatinina de 30-50 ml/min.), comparado con aquellos que tenían función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró efecto clínico significativo alguno en la concentración sérica de potasio. Si bien no se observó hiperpotasemia en el estudio, en 5 de las 7 pacientes que continuaron el uso de las drogas ahorrado-



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

ras de potasio durante el estudio se incrementó el nivel sérico medio de potasio en hasta 0.33 mEq/l. Por lo tanto, 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.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cómo tomar IRINA D: los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido. Los comprimidos se tomarán de forma continuada. Debe tomarse 1 comprimido al día durante 28 días consecutivos. El envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase previo. La hemorragia por privación suele dar comienzo 2-3 días después de iniciar la toma de los comprimidos de placebo (blancos) y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar IRINA D 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 hemorragia menstrual). 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): la mujer debe empezar a tomar IRINA D preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos o al intervalo en que tomaba comprimidos de placebo de su AOC previo.

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 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 que dan de amamantar, véase la sección 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 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 de placebo (blancos) olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos de placebo.

La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de los comprimidos activos:



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

- La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de 1 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 de comprimidos se rige por estas 2 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:

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 condón. 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 comprimidos de placebo, 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 de placebo (blancos). No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si se siguen una de las 2 opciones siguientes, no se necesitarán adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado se hayan tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se debe aconsejar que siga la primera de las 2 opciones que se indican a continuación y que además se adopten medidas adicionales durante los 7 días siguientes

- 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 activos. Se deben descartar los 7 comprimidos de placebo (blancos). Se debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que se tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero se puede presen-



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

tar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que se toman comprimidos activos.

- Se puede aconsejar también 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 la fase de comprimidos de placebo (blancos), 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 dentro de 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 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 *IRINA D* sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular de *IRINA D* se reanuda después de la fase de comprimidos de placebo. 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 de placebo (blancos) 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

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 medicamento si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (por ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de pródromos de una trombosis (por ej.: ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.

Medipharma
Farm. Silvio Bertoni
Distribuidor

Medipharma SA
Noemi R. Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

- 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.
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (por ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la especialidad medicinal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Si se encuentran presentes algunas de las situaciones o factores de riesgo detallados a continuación, evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que comience 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 tromboticas y tromboembolicas 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 de 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 asociada al empleo de AOC, por ej.: en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas. No existe un consenso acerca de la aparición de estos episodios relacionada 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 y súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

inicio repentino; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopia; 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 trombóticos/tromboembólicos venosas 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 (por ej.: tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a una 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 reanudar 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.

Debe tenerse en cuenta el mayor del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras enfermedades 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 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, anti-coagulante 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 (<0,05 mg de etinilestradiol).



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus de 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, por 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 usuarios 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 hemorragia 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

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. 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.

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 bilia-

**Medipharma S.A. Especialidades Medicinales**

res; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otoposclerosis.

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 que obligue a alterar el régimen terapéutico en diabéticas que emplean AOC en 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.

Pueden 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 (por ej.: un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (por 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 inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de alteraciones gastrointestinales durante la toma del comprimido activo 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 la fase de comprimidos blancos (placebo). Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

Embarazo y lactancia:

IRINA D no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con **IRINA D** 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 teratogénicos, cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación. Los datos disponibles sobre el uso de Etinilestradiol/Drospirenona durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos de **IRINA** 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

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

Interacciones Medicamentosas:

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 (por ej.: 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 (por ej.: penicilinas, tetraciclinas).



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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 de placebo (blancos) 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.

Según estudios de inhibición *in vitro* y estudios de interacción *in vivo* realizados con voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción entre drospirenona, a dosis de 3 mg, con el metabolismo de otros fármacos.

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.

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.

Otras interacciones: existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman *IRINA D* con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero (antagonistas del receptor de angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona). No obstante, en estudios de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la ECA o indometacina, no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico. Nota: Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Interacciones sobre 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), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas. Los parámetros



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

Pediatría:

No debe ser administrado a niños.

Paciente geriátricos:

No corresponde.

REACCIONES ADVERSAS

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:

Sistema	Frecuencia de efectos adversos		
	> 1%	Entre 1 y 0,1 %	< 0.1 %
Inmune			Asma
Endócrino	Alteración menstrual, hemorragias anormales, mamas sensibles		Secreción de pezón
Nervioso	Cefalea, depresión	Cambios en la libido	
Coclear			Hipoacusia
Circulatorio	Cefalea	Hipotensión, hipertensión	Tromboembolia
Gastrointestinal	Nauseas, malestares gástricos		
Piel			Acné, eczema, prurito
Urogenital	Leucorrea, candidiasis vaginal	Vaginitis	
General			Retención hídrica, cambios de peso

Se informaron los siguientes efectos secundarios en usuarios de AOC:

- 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.

Medipharma S.A.
Farm. S. Martín
Buenos Aires

Medipharma S.A.
Noemí R. Kaplan Casuto
Apodrada

MEDIPHARMA



65 / 2

000101

Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de *IRINA D*. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios pre-clínicos. 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 antidoto y el tratamiento debe ser sintomático.

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

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

011- 4962-2247

011- 4962-6666

Hospital Alejandro Posadas: 011-4654-6648

011-4658-7777

Hospital de Niños Sor María Ludovica (La Plata): 0221-451-5555

PRESENTACIONES

Envases por 28, 56, 560 y 1120 comprimidos recubiertos, las dos últimas presentaciones para uso exclusivo hospitalario

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

DIRECTOR TÉCNICO:

Silvio R. Fiorentino- Farmacéutico

LABORATORIOS MEDIPHARMA S.A.

Calle 143 N° 1435 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Febrero 2010

Medipharma S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico

Medipharma SA
Noemí R. Kaplan Casuto
Apoderada

MEDIPIARMA



6546



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

PROYECTO DE PROSPECTO

IRINA
DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 0.03 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada tipo de comprimido recubierto contiene:

	amarillo	blanco
Drospirenona	3,0000 mg	-----
Etinilestradiol	0,0300 mg	-----
Almidón de maíz	12,7800 mg	12,7800 mg
Almidón pregelatinizado	15,4400 mg	15,4400 mg
Croscarmellosa Sódica	0,8000 mg	0,8000 mg
Oxido de hierro amarillo	0,0900 mg	-----
Povidona	3,4000 mg	3,4000 mg
Estearato de magnesio	0,4000 mg	0,4000 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	80,0000 mg	80,0000 mg
Opadry YS-1-7006 al 5% c.s.p	82,0000 mg	82,0000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anovulatorio.

INDICACIONES:

Anticoncepción hormonal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan mediante la inhibición de la ovulación por diversos mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual...

. Si bien su mecanismo primario de acción es la inhibición de la ovulación, otros efectos incluyen cambios en el moco cervical (dificultando la entrada de los espermatozoides al útero) y el endometrio.

Medipharma
Farm. Silveira
Director Técnico

Medipharma SA
Noemí B. Kaplan Casuto
ApoDERADA



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.).

La drospirenona es un análogo de la espironolactona con actividad antimineralocorticoide que puede prevenir el aumento de peso y otros síntomas causados por la retención hidrosalina. Compensa la retención de sodio causada por los estrógenos, lo que da lugar a una muy buena tolerancia, y tiene efectos positivos sobre el síndrome premenstrual. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable con aumento de la HDL. Asimismo la drospirenona ejerce actividad antiandrogénica, lo que produce un efecto positivo sobre la piel y una disminución de las lesiones del acné y de la producción de sebo. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

La drospirenona carece de toda actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y anti-glucocorticoide, lo cual, junto con sus propiedades antimineralocorticoide y antiandrogénica, le confiere un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona. Además, hay evidencia de un menor riesgo de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (9,95 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes de ovarios, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también implica a los AOC de dosis bajas

Propiedades farmacocinéticas:

Drospirenona:

Absorción: administrada por vía oral, la drospirenona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad. Con una sola administración se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml al cabo de alrededor de 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Distribución: la drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo del 3% al 5% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de 3.7-4.2 l/kg.

Metabolismo: la drospirenona se metaboliza completamente. 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; los dos metabolitos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, la drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4, observándose también que posee capacidad de inhibir, *in vitro*, a esta enzima y al citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 y al citocromo P450 2C19. La tasa de eliminación del suero es de 1.2-1.5 ml/min./kg. Cuando se administró drospirenona de forma aguda junto con etinilestradiol, no se observó ninguna interacción directa.

**Medipharma S.A. Especialidades Medicinales**

Eliminación: los niveles séricos de drospirenona disminuyen en 2 fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La drospirenona no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona 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 1.7 día.

Condiciones en estado de equilibrio: Durante el tratamiento las concentraciones máximas de equilibrio en suero son de aproximadamente 70 ng/ml, las cuales son alcanzadas luego de 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumulan en un factor de 3, como consecuencia de la relación entre su vida media terminal y el intervalo de dosis.

Poblaciones especiales**Efectos por compromiso renal**

Los niveles plasmáticos de drospirenona en mujeres con compromiso renal leve (CLcr de 50-80 ml/min) son comparables a aquellos de mujeres con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Los niveles séricos de drospirenona fueron en promedio 37% mayores en mujeres con compromiso moderado de la función renal (CLcr 30-50 ml/min), en comparación con aquellos obtenidos en mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efectos por compromiso hepático

En mujeres con compromiso moderado de la función hepática (Child-Pugh B), los perfiles medios séricos de concentración-tiempo de drospirenona fueron comparables con aquellos de mujeres con función hepática normal durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de Cmax. La reducción de las concentraciones séricas de drospirenona durante la fase de disposición terminal fue aproximadamente 1.8 veces mayor en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con voluntarias con función hepática normal. Se observó una disminución del 50% en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con aquellas voluntarias con función hepática normal. La disminución observada en la depuración de la drospirenona en voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los 2 grupos de voluntarias. Aún en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden generar hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior normal. Teniendo en cuenta los resultados de este estudio se puede concluir que la combinación etinilestradiol/espironolactona es bien tolerada en pacientes con compromiso hepático leve a moderado (Child—Pugh B)

Grupos étnicos

Se estudió el efecto de los factores étnicos sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol tras la administración oral única y repetida a mujeres jóvenes y sanas, tanto caucásicas como japonesas. Los resultados no mostraron diferencias en la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol.

Etinilestradiol:

Medipharma
Farm. Silvio P. Casuto
Director Técnico

Medipharma SA
Noemi R. Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Absorción: el etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 54-100 pg/ml después de 1-2 horas de una única administración oral. 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%. La ingestión concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad del etinilestradiol aproximadamente en un 25% de los sujetos estudiados, mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

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 informado un clearance que oscila entre 2.3 y 7.0 ml/min/kg.

Eliminación: las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en 2 fases de eliminación, caracterizadas por vidas medias de 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 aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio: las condiciones correspondientes al estado de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, cuando las concentraciones séricas del fármaco son mayores en un 40-110%, comparadas con las obtenidas con una dosis única.

Insuficiencia renal: Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda (ver en la sección Contraindicaciones). El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la drospirenona (3 mg/día durante 14 días) y el efecto de la drospirenona en los niveles séricos de potasio fue investigado en un grupo de mujeres (N=28, edad 30-65 años) con función renal normal o con un deterioro leve o moderado de la misma. Todas las pacientes tenían una dieta baja en potasio. Durante el estudio, 7 pacientes continuaron con el uso de drogas ahorradoras de potasio para el tratamiento de la enfermedad subyacente. En el día 14º (estado de equilibrio) del tratamiento con drospirenona, los niveles séricos de drospirenona en el grupo que tenía deterioro renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min.) eran comparables con los del grupo que tenía una función renal normal (clearance de creatinina mayor a 80 ml/min.). Los niveles séricos de drospirenona eran, en promedio, 37% más altos en el grupo que tenía un deterioro renal moderado (clearance de creatinina de 30-50 ml/min.), comparado con aquellos que tenían función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró efecto clínico significativo alguno en la concentración sérica de potasio. Si bien no se observó hiperpotasemia en el estudio, en 5 de las 7 pacientes que continuaron el uso de las drogas ahorrado-



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

ras de potasio durante el estudio se incrementó el nivel sérico medio de potasio en hasta 0.33 mEq/l. Por lo tanto, 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.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cómo tomar IRINA: los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido. Los comprimidos se tomarán de forma continuada. Debe tomarse 1 comprimido al día durante 28 días consecutivos. El envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase previo. La hemorragia por privación suele dar comienzo 2-3 días después de iniciar la toma de los comprimidos de placebo (blancos) y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar IRINA 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 hemorragia menstrual). 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): la mujer debe empezar a tomar IRINA preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos o al intervalo en que tomaba comprimidos de placebo de su AOC previo.

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 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 que dan de amamantar, véase la sección 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 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 de placebo (blancos) olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos de placebo.

La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de los comprimidos activos:

Medipharma S.A.
Farm. Silvina Bertino
Director Médico

Medipharma S.A.
Noel R. Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

- La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de 1 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 de comprimidos se rige por estas 2 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:

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 condón. 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 comprimidos de placebo, 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 de placebo (blancos). No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si se siguen una de las 2 opciones siguientes, no se necesitarán adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado se hayan tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se debe aconsejar que siga la primera de las 2 opciones que se indican a continuación y que además se adopten medidas adicionales durante los 7 días siguientes

- 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 activos. Se deben descartar los 7 comprimidos de placebo (blancos). Se debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que se tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero se puede presen-



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

tar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que se toman comprimidos activos.

- Se puede aconsejar también 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 la fase de comprimidos de placebo (blancos), 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 dentro de 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 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 *IRINA* sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular de *IRINA* se reanuda después de la fase de comprimidos de placebo. 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 de placebo (blancos) 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

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 medicamento si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (por ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de pródromos de una trombosis (por ej.: ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

- 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.
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (por ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la especialidad medicinal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Si se encuentran presentes algunas de las situaciones o factores de riesgo detallados a continuación, evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que comience 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 de 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 asociada al empleo de AOC, por ej.: en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas. No existe un consenso acerca de la aparición de estos episodios relacionada al empleo de AOC.

Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso y súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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 trombóticos/tromboembólicos venosas 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 (por ej.: tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a una 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.

Debe tenerse en cuenta el mayor del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras enfermedades 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 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 anticardioplipina, anti-coagulante 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 (<0,05 mg de etinilestradiol).

Medipharma S.A.
Farm. Silveira
Director Médico

Medipharma SA
Noel R. Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus de 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, por 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 hemorragia 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

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. 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.

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 bilia-



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

res; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis.

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 que obligue a alterar el régimen terapéutico en diabéticas que emplean AOC en 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.

Pueden 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 (por ej.: un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (por 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 inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de alteraciones gastrointestinales durante la toma del comprimido activo 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 la fase de comprimidos blancos (placebo). Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

Embarazo y lactancia:

IRINA no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con **IRINA** 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 teratogénicos, cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación. Los datos disponibles sobre el uso de Etinilestradiol/Drospirenona durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos de **IRINA** 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

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

Interacciones Medicamentosas:

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 (por ej.: 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 (por ej.: penicilinas, tetraciclinas).



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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 de placebo (blancos) 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.

Según estudios de inhibición *in vitro* y estudios de interacción *in vivo* realizados con voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción entre drospirenona, a dosis de 3 mg, con el metabolismo de otros fármacos.

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.

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.

Otras interacciones: existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman *IRINA* con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero (antagonistas del receptor de angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona). No obstante, en estudios de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la ECA o indometacina, no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico. Nota: Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Interacciones sobre 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), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

Pediatría:

No debe ser administrado a niños.

Paciente geriátricos:

No corresponde.

REACCIONES ADVERSAS

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:

Sistema	Frecuencia de efectos adversos		
	> 1%	Entre 1 y 0,1 %	< 0.1 %
Inmune			Asma
Endócrino	Alteración menstrual, hemorragias anormales, mamas sensibles		Secreción de pezón
Nervioso	Cefalea, depresión	Cambios en la libido	
Coclear			Hipoacusia
Circulatorio	Cefalea	Hipotensión, hipertensión	Tromboembolia
Gastrointestinal	Nauseas, malestares gástricos		
Piel			Acné, eczema, prurito
Urogenital	Leucorrea, candidiasis vaginal	Vaginitis	
General			Retención hídrica, cambios de peso

Se informaron los siguientes efectos secundarios en usuarios de AOC:

- 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.

Medipharma
Farm. Silvia
Director

Medipharma SA
Noel R. Kaplan Casuto
Apoderada

MEDIPHARMA



6546



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de *IRINA*. 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 de:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

011- 4962-2247

011- 4962-6666

Hospital Alejandro Posadas: 011-4654-6648

011-4658-7777

Hospital de Niños Sor María Ludovica (La Plata): 0221-451-5555

PRESENTACIONES

Envases por 28, 56, 560 y 1120 comprimidos recubiertos, las dos últimas presentaciones para uso exclusivo hospitalario

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

DIRECTOR TÉCNICO:

Silvio R. Fiorentino- Farmacéutico

LABORATORIOS MEDIPHARMA S.A.

Calle 143 N° 1435 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Febrero 2010

Medipharma SA
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico

Medipharma SA
Noemi R. Kaplan Casuto
Apoderada