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

DISPOSICIÓN N° 7259

BUENOS AIRES, 21 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009935-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRIDETTE / NORGESTIMATO 0,180 mg - 0,215 mg - 0,250 mg / ETINILESTRADIOL 0,035 mg, autorizado por el Certificado N° 42.930.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 209 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 7259

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 140 a 162, 163 a 185 y 186 a 208, desglosando de fojas 140 a 162, para la Especialidad Medicinal denominada TRIDETTE / NORGESTIMATO 0,180 mg – 0,215 mg – 0,250 mg / ETINILESTRADIOL 0,035 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.930 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-009935-11-2

DISPOSICIÓN Nº 7259

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

7259

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 170

Proyecto de prospecto interior de envase

TRIDETTE®

NORGESTIMATO 0,180 mg - 0,215 mg - 0,250 mg

ETINILESTRADIOL 0,035 mg

Comprimidos

Venta bajo receta — Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido blanco contiene:

Norgestimato	0,180mg
Etinilestradiol	0,035 mg
Excipientes:	
Lactosa DT	57,955 mg
Celulosa microcristalina	16,000 mg
Croscaramelosa sódica	1,600 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,160 mg
Beta ciclodextrina	2,150 mg
Opadry Y S 1- 7003	0,992 mg
Opaglos AG-7350	0,008 mg

Cada comprimido celeste contiene:

Norgestimato	0,215 mg
Etinilestradiol.	0,035 mg
Excipientes:	
Lactosa DT	57,562 mg
Celulosa microcristalina	16,000 mg
Croscaramelosa sódica	1,600 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,160 mg
Almidón de maiz	0,800 mg
Lauril sulfato de sodio	0,320 mg
Beta ciclodextrina	2, 500 mg
Opadry Y S 1- 7003	0,990 mg
Laca alumínica FD&C azul Nº2	0,010 mg
Opaglos AG-7350	0,008 mg

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.091.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 8957

A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

Cada comprimido azul contiene:

Norgestimato ..... 0,250 mg

Etinilestradiol. ..... 0,035 mg

Excipientes:

Lactosa D ..... 57,144 mg

Celulosa microcristalina ..... 16,000 mg

Croscaramelosa sódica. ..... 1,600 mg

Estearato de magnesio. ..... 0,800 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 0,160 mg

Almidón de maiz ..... 0,800 mg

Lauril sulfato de sodio ..... 0,320 mg

Beta ciclodextrina ..... 2,850 mg

Opadry Y S 1- 7003 ..... 0,984 mg

Opaglos AG-7350 ..... 0,008 mg

Laca alumínica FD&C azul Nº2 ..... 0,049 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal. Tratamiento sistémico del acné vulgar moderado que no responde a la medicación tópica, en mujeres de 15 años de edad o mayores que hayan presentado la menarca, requieran anticoncepción y no presenten contraindicación para recibir anticonceptivos hormonales orates.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los anticonceptivos orales inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotrofinas hipofisarias LH y FSH, y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además los AOC actúan espesando el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino. Los AOC tienen acción farmacológica sobre una 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 combinación de medicación contenida en este AOC tricíclico, fue evaluada para el tratamiento del acné vulgar en dos estudios de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, durante seis ciclos de 28 días. 221 pacientes

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. ... 284 ...

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 5567

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

recibieron la combinación de medicación contenida en el AOC tricíclico, y 234 pacientes recibieron placebo. La media de edad al inicio del estudio, en ambos grupos, fue de 28 años. Luego de 6 meses, los cambios medios en el recuento del total de lesiones fueron de 55 a 31 (42% de reducción) en los pacientes tratados con el AOC tricíclico, y de 54 a 38 (27% de reducción) en los pacientes tratados de manera similar con placebo.

La tabla que sigue resume los cambios en el recuento de lesiones para cada tipo de lesión en el análisis de la población por intención de tratamiento. Basándose en la evaluación global del investigador llevada a cabo en la última visita, los pacientes tratados con el AOC tricíclico mostraron una mejoría estadísticamente significativa en las lesiones totales, en comparación con aquellos tratados con placebo.

TABLA

Indicación en acné vulgaris. Resultados combinados de dos ensayos multicéntricos, controlados con placebo. Medias observadas a los 6 meses (última observación) y en la visita basal. Análisis de la población por intención de tratamiento.

	AOC trifásico (etinilestradiol y norgestimato).			Placebo			Diferencia en el recuento entre el AOC trifásico y placebo a los 6 meses.
Número de Lesiones	Recuento		% de reducción	Recuento		% de reducción	
	Basal (media)	A los 6 meses (media)		Basal (media)	A los 6 meses (media)		
Inflamatorias	19	10	48%	19	13	30%	3 (95 % IC: -1,2 5,1)
No Inflamatorias	36	22	34%	35	25	21%	3 (95% IC: -0,2 7,8)
Totales	55	31	42%	54	38	27%	7 (95% IC: 2,0 11,9)

FARMACOCINETICA

El norgestimato se absorbe completamente por vía oral, ya sea solo o combinado y es extensamente metabolizado. La concentración sérica máxima se produce entre 1 y 2 horas luego de su administración oral. Su vida media es de 4 horas aproximadamente, pero la de sus metabolitos es de alrededor de 16-17 horas, excretándose a nivel renal

GADOR S.A.
ADELMO F. APENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.022.[illegible]

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

(50%) y fecal (40%). La biodisponibilidad del etinilestradiol por esta vía es del 83%. Presenta un efecto inactivador de primer paso hepático y circulación enterohepática. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 95%, especialmente a la albúmina. Se elimina principalmente por biotransformación hepática presentando reacciones de fase I y II. Los metabolitos conjugados son posteriormente hidroxilados por medio de bacterias intestinales y son reabsorbidos vía circuito enterohepático. Su vida media de eliminación es de 6 a 14 horas. Sus metabolitos se excretan por orina y heces en un 22-58% y 30-53%, respectivamente.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Anticoncepción - Acné vulgar

Los comprimidos deben ingerirse aproximadamente a la misma hora; se aconseja hacerlo rutinariamente con la cena o al acostarse. El primer día del período menstrual, que corresponde al primer día de la menstruación, comenzar por el comprimido N° 1 de color blanco y marcar el día correspondiente en el envase Memoripak®.

Es importante cumplir con este detalle, pues el conocimiento del día de iniciación puede servir de ayuda en caso de confusión u omisión. Continuar con un comprimido todos los días, respetando el orden numérico indicado hasta finalizar los 21 comprimidos. Dejar un intervalo de 7 días sin tratamiento y recomenzarlo al 8° día con el comprimido N° 1 de un nuevo envase, procediendo nuevamente en la forma antes indicada. Es decir que se debe ingerir, siempre diariamente, un comprimido blanco durante la primera semana, uno celeste durante la segunda semana y uno azul durante la tercera semana. No se ingerirán comprimidos durante la cuarta semana ("de descanso"), reiniciándose el tratamiento a continuación. De esta manera, se comenzará cada nuevo envase el mismo día de la semana en que se inició el anterior.

Si se comienza el tratamiento el 1° día del ciclo menstrual, no es necesario emplear ningún otro método anticonceptivo adicional, ya que TRIDETTE® asegura una eficaz anticoncepción desde ese momento. Si el primer comprimido se toma el día 4° del ciclo o más tarde, deberá usarse un método anticonceptivo adicional por 7 días.

En caso de amenorrea, si se ha descartado embarazo, puede comenzarse el uso de anticonceptivos en cualquier día, pero deberá usarse un método anticonceptivo adicional durante los primeros 7 días.

En caso de cambiar a otro anticonceptivo oral combinado que contenga un progestágeno diferente, la nueva preparación debe comenzarse al día siguiente del último comprimido de la vieja preparación. Si se toma un intervalo libre de comprimidos, deberá utilizarse un método anticonceptivo adicional los primeros 7 días de la nueva preparación.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAR
APODERADO
D.N.I. 4.091.05

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS

El sangrado por supresión, semejante a una menstruación, se presenta habitualmente durante los 7 días de descanso.
El nuevo ciclo de tratamiento se debe reiniciar al octavo día, independientemente de que la hemorragia menstrual continúe o haya cesado.
Si excepcionalmente la misma no se presentara durante los 7 días de descanso, el nuevo ciclo de tratamiento debe iniciarse tal como si la hemorragia hubiera ocurrido, luego de descartar la existencia de embarazo. Si se presentara una hemorragia leve durante el período en que se ingieren los comprimidos, el tratamiento no debe ser interrumpido, puesto que estas pérdidas en general desaparecen espontáneamente y suelen ocurrir normalmente en los primeros ciclos de tratamiento. Si fueran abundantes y semejantes a una menstruación normal, la conducta a seguir será indicada por el médico.

Cuando cambie otro anticonceptivo oral por TRIDETTE® comience el próximo envase al octavo día después de haber finalizado el envase anterior (siempre que sea de 21 comprimidos).
No omitir comprimidos si aparece sangrado leve entre períodos menstruales o malestar gástrico o náuseas. En caso de vómitos o diarrea, debe utilizarse un método anticonceptivo adicional mientras duren los síntomas y hasta 7 días posteriores a la recuperación de los mismos.
Si se omite 1 comprimido (blanco, celeste o azul), se lo debe tomar tan pronto como se lo note, y luego continuar con el siguiente en el horario habitual; por lo cual puede ocurrir que se tomen 2 comprimidos en 1 día. No es necesario emplear otro método anticonceptivo en este caso.
Si se omiten 2 comprimidos seguidos de color blanco o celeste, correspondientes a la primera o segunda semana de tratamiento, deben tomarse 2 comprimidos el día en que se lo note y 2 el día siguiente.
Si se omiten 2 comprimidos de color azul, correspondientes a la tercera semana de tratamiento, o si se omitieran 3 comprimidos o más en cualquier momento, se deberán desechar los comprimidos remanentes en el envase y comenzar un nuevo envase el mismo día, considerando ese día como el del comienzo del tratamiento para los ciclos siguientes.
En este caso puede no presentarse el sangrado. Sin embargo, si ello ocurre 2 meses seguidos, será necesario descartar la existencia de embarazo.
Cuando se omitan 2 comprimidos o más, de cualquier color, debe emplearse un método anticonceptivo adicional los 7 días siguientes al olvido de las tomas.

GADOR S.A.
ADELMO F. ARPNIAC
APODERADO
D.N.I. 4.091.06

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9557

A.N.M.A.T. FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

Eficacia anticonceptiva en caso de olvido de comprimidos:

En caso de olvidar un (1) único comprimido por lo menos de 12 hs no se pierde la eficacia anticonceptiva, en cualquier otro caso se requiere un método anticonceptivo adicional (por ej. Preservativo) durante 7 días.

Recomendación para pacientes que luego de leer el párrafo anterior no estén seguras de qué conducta tomar: usar un método anticonceptivo adicional (por ej. Preservativo), continuar tomando 1 comprimido por día y consultar al médico.

CONTRAINDICACIONES

- Diagnóstico, presunción o antecedentes de tromboflebitis, trombosis venosa profunda o trastornos tromboembólicos.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de enfermedad arterial cerebrovascular y/o coronaria.
- Valvulopatías y/o arritmias trombogénicas.
- Hipertensión arterial severa y/o no controlada.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Cefalea con síntomas neurológicos focales.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de cáncer de mama.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de carcinoma de endometrio u otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Sangrado vaginal anormal de causa no diagnosticada.
- Ictericia colestásica del embarazo o antecedentes de ictericia con el uso de anticonceptivos orales.
- Disfunción hepática o enfermedad hepática activa. Trastornos graves de la función hepática. Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Tumor hepático (benigno o maligno)
- Trombofilias adquiridas o hereditarias.
- Pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave (existente o antecedentes).
- Consumo elevado de cigarrillos (≥15 cigarrillos por día) y edad mayor de 35 años.
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAC
APODERADO
D.N.I. 4.094.08

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 176 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de experimentar efectos secundarios cardiovasculares graves asociados con el uso de anticonceptivos orales. Dicho riesgo aumenta con la edad y con el consumo elevado de cigarrillos (15 o más cigarrillos por día) y es mayor en las mujeres de más de 35 años de edad. Se debe advertir muy seriamente a las mujeres que usan anticonceptivos orales que no deben fumar.

El uso de anticonceptivos orales se asocia con un aumento en el riesgo de varios trastornos graves, incluyendo eventos trombóticos y tromboembólicos venosos y arteriales (como infarto de miocardio, tromboembolismo y accidente cerebrovascular), neoplasia hepática, enfermedades de la vesícula biliar e hipertensión arterial. El riesgo de morbilidad grave o de mortalidad es muy bajo en mujeres sanas sin factores predisponentes, pero aumenta significativamente en presencia de otros factores de riesgo subyacentes, como ciertas trombofilias hereditarias o adquiridas, cirugía o trauma con un mayor riesgo de trombosis, hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes mellitus.

Los médicos que prescriban anticonceptivos orales deben conocer los riesgos que se detallan a continuación. La información que aparece en este prospecto está basada principalmente en estudios llevados a cabo en pacientes que utilizaron anticonceptivos orales con concentraciones de estrógenos y progestágenos mayores que las que se emplean en la actualidad. Los efectos del uso prolongado de anticonceptivos orales con menores concentraciones de estrógenos y de progestágenos aún no han sido determinados. Los estudios epidemiológicos aquí mencionados son de dos tipos: retrospectivos o de casos y controles y prospectivos o de cohortes. Los estudios de casos y controles proporcionan una medida del riesgo relativo de una enfermedad, es decir, el cociente entre la incidencia de una enfermedad en usuarias y en no usuarias de anticonceptivos orales. El riesgo relativo no informa acerca de la ocurrencia clínica real de una enfermedad. Los estudios de cohortes estiman el riesgo atribuible, que es la diferencia entre la incidencia de una enfermedad en usuarias y en no usuarias de anticonceptivos orales. El riesgo atribuible sí informa sobre la ocurrencia real de una enfermedad en una población. Para más detalles, recomendamos consultar algún texto sobre métodos epidemiológicos.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS Y OTRAS ALTERACIONES VASCULARES

a. Infarto de miocardio

Se ha atribuido un aumento en el riesgo de infarto de miocardio al uso de los anticonceptivos orales. Este riesgo involucra principalmente a las mujeres que fuman o

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.093.081

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 147 MESA DE ENTRADAS

tienen otros factores de riesgo subyacentes para enfermedad arterial coronaria, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad mórbida y diabetes mellitus. El riesgo relativo de ataque cardíaco en las usuarias actuales de anticonceptivos orales es de 2 a 6. El riesgo es muy bajo en mujeres menores de 30 años de edad. Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos sumado al uso de anticonceptivos orales contribuye en forma sustancial a la incidencia de infarto de miocardio en mujeres mayores de 35 años de edad, siendo el tabaquismo la causa de la mayoría del exceso de casos. Las tasas de mortalidad asociadas con enfermedades del sistema circulatorio en usuarias de anticonceptivos orales han aumentado sustancialmente en las fumadoras mayores de 35 años de edad y en las no fumadoras mayores de 40 años de edad (Ver tabla: *"Tasas de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio por 100.000 mujer-año según edad, consumo de cigarrillos y uso de anticonceptivos orales"*).

TABLA: *TASAS DE MORTALIDAD POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO POR 100.000 MUJER-AÑO SEGÚN EDAD, CONSUMO DE CIGARRILLOS Y USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES (AO)*

EDAD	USUARIAS DE AO NO FUMADORAS	USUARIAS DE AO FUMADORAS	CONTROLES NO FUMADORAS	CONTROLES FUMADORAS
15-24	0	10,5	0	0
25-34	4,4	14,2	2,7	4,2
35-44	21,5	63,4	6,4	15,2
45+	52,4	206,7	11,4	27,9

(Adaptado de P.M. Layde y V. Beral. Lancet, 1:541–546, 1981.)

Los anticonceptivos orales pueden agravar los efectos de algunos factores de riesgo bien conocidos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la edad y la obesidad. En particular, algunos progestágenos disminuyen el colesterol HDL y provocan intolerancia a la glucosa, mientras que los estrógenos pueden generar un estado de hiperinsulinismo. Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan la presión arterial. Efectos similares sobre los factores de riesgo se han asociado con un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca. Los anticonceptivos orales deben ser usados con precaución en mujeres que presenten factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

GADOR S.A.
ADELMO [illegible] ENTACAR
D.N.I. [illegible]

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

Norgestimato tiene una actividad androgénica mínima, y hay cierta evidencia de que el, riesgo de infarto de miocardio asociado con los anticonceptivos orales es menor cuando el progestágeno tiene actividad androgénica mínima, que cuando la actividad es mayor.

b. *Tromboembolismo*

Se ha comprobado que existe un aumento en el riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas asociado con el uso de anticonceptivos orales. Los estudios de casos y controles indican que el riesgo relativo en usuarias de anticonceptivos orales comparado con el de no usuarias es de 3 para el primer episodio de trombosis venosa superficial, de 4 a 11 para trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, y de 1,5 a 6 en mujeres con factores predisponentes para enfermedad tromboembólica venosa. Los estudios de cohortes sugieren que el riesgo relativo es algo menor, de aproximadamente 3 para casos nuevos y de 4,5 para casos nuevos que requieran hospitalización. La incidencia aproximada de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en usuarias de dosis bajas (<50 mcg de etinilestradiol) de anticonceptivos orales combinados es de hasta 4 por cada 10.000 mujeres-año comparado con 0,5-3 por 10.000 mujeres-año para las no usuarias. Sin embargo, la incidencia es menor que la asociada con el embarazo (6 por 10.000 mujeres-año). El exceso de riesgo es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. El tromboembolismo venoso puede ser fatal. El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los anticonceptivos orales no está relacionado con la duración del uso y desaparece una vez suspendido el tratamiento.

El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres que tienen factores predisponentes es el doble del que se observa en mujeres que no presentan condiciones predisponentes. Entre las condiciones que predisponen a la aparición de trombosis venosa y tromboembolismo se encuentran la obesidad, cirugía o traumatismo, parto reciente o aborto en el segundo trimestre, inmovilización prolongada, edad avanzada. Se ha informado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas con el uso de anticonceptivos orales. Siempre que sea posible, el tratamiento con anticonceptivos orales debe ser interrumpido al menos cuatro semanas antes y hasta dos semanas después de una cirugía programada en el caso de intervenciones quirúrgicas asociadas con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, y también debe suspenderse el uso durante y después de una inmovilización prolongada. Dado que el puerperio inmediato también se asocia con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, se debe esperar como mínimo cuatro a seis semanas después del parto antes de iniciar la toma de

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A. FOLIO 149 MESA DE ENTRADA

anticonceptivos orales combinados, y una vez transcurrido ese plazo sólo pueden utilizarlos las mujeres que hayan decidido no amamantar.

c. Enfermedades cerebrovasculares

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan tanto el riesgo relativo como el riesgo atribuible de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), aunque en general el riesgo es mayor en mujeres de más de 35 años de edad, hipertensas, que también fuman. Se observó que la hipertensión es un factor de riesgo para ambos tipos de accidente cerebrovascular, tanto en usuarias como en no usuarias, mientras que el consumo de cigarrillos contribuye a aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Un estudio de gran tamaño ha demostrado que el riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares trombóticos se encuentra en un rango de 3 en usuarias normotensas a 14 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular hemorrágico informado fue de 1,2 en no fumadoras usuarias de anticonceptivos orales, de 2,6 en no fumadoras no usuarias, de 7,6 en fumadoras usuarias, de 1,8 en usuarias normotensas y de 25,7 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo atribuible también es mayor en mujeres de edad más avanzada. Los anticonceptivos orales también aumentan el riesgo de accidentes cerebrovasculares en mujeres con factores de riesgo subyacentes, como ciertas trombofilias hereditarias o adquiridas, hiperlipidemia y obesidad. Las mujeres con migraña (especialmente migraña con aura) que toman anticonceptivos orales combinados pueden tener un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular.

d. Riesgo de enfermedades vasculares relacionado con la dosis del anticonceptivo oral

Se ha observado una asociación positiva entre la cantidad de estrógeno y de progestágeno en los anticonceptivos orales y el riesgo de enfermedades vasculares. Se ha informado un descenso en los niveles séricos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con el uso de varios agentes progestacionales. La disminución de las lipoproteínas de alta densidad en suero se ha asociado con un aumento en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. Dado que los estrógenos aumentan el colesterol HDL, el efecto neto de un anticonceptivo oral depende del equilibrio alcanzado entre las dosis de estrógeno y progestágeno y de la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno usado en el anticonceptivo. La cantidad de ambas hormonas debe ser tenida en cuenta al momento de elegir un anticonceptivo oral.

Los principios de la buena práctica terapéutica recomiendan minimizar la exposición a estrógenos y a progestágenos. Para cualquier combinación de

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOJA 150 MESA DE ENTRADAS

estrógeno/progestágeno, la dosis prescripta debe ser la que contenga la menor cantidad posible de estrógeno y progestágeno que sea compatible con una baja tasa de fracaso terapéutico y con las necesidades de cada paciente. Las mujeres que comiencen a tomar anticonceptivos orales por primera vez deberían utilizar preparaciones que contengan la menor cantidad de estrógenos posible que se considere adecuada para cada paciente, evaluada en forma individual.

e. Persistencia del riesgo de enfermedad vascular

Dos estudios han demostrado la persistencia del riesgo de enfermedad vascular en mujeres que usan o han usado anticonceptivos orales. En un estudio realizado en los Estados Unidos, el riesgo de padecer infarto de miocardio luego de haber discontinuado el uso de anticonceptivos orales persiste al menos 9 años en mujeres de 40 a 49 años de edad que hayan tomado anticonceptivos orales durante cinco años o más, pero este aumento en el riesgo no fue demostrado para otros grupos etáreos. En otro estudio llevado a cabo en Gran Bretaña, el riesgo de enfermedad cerebrovascular persistió al menos 6 años luego de la interrupción del uso de anticonceptivos orales, aunque el exceso de riesgo fue muy pequeño. Sin embargo, en ambos estudios se utilizaron formulaciones de anticonceptivos orales que contenían 50 microgramos o más de estrógenos.

ESTIMACIONES DE MORTALIDAD POR USO DE ANTICONCEPTIVOS

Un estudio recopiló datos de varias fuentes que habían estimado las tasas de mortalidad asociadas con el uso de diferentes métodos anticonceptivos a distintas edades (Ver tabla *"Número anual de muertes relacionadas con el parto o con el método anticonceptivo asociadas con el control de la fertilidad por cada 100.000 mujeres no estériles, según método y según edad"*). Estas estimaciones incluyen el riesgo de muerte combinado asociado con los métodos anticonceptivos más el riesgo atribuible al embarazo, en caso de falla del método. Cada método anticonceptivo tiene beneficios y riesgos específicos. El estudio concluyó que, a excepción de las usuarias de anticonceptivos orales de 35 años de edad o mayores fumadoras y de las usuarias de 40 años de edad o mayores no fumadoras, la mortalidad asociada con todos los métodos anticonceptivos es menor que la asociada con el parto. La observación de un posible aumento en el riesgo de mortalidad con la edad en usuarias de anticonceptivos orales está basada en datos recopilados en la década de 1970, que no fueron comunicados sino hasta 1983. Sin embargo, la práctica clínica actual emplea formulaciones con menores dosis de estrógenos y restringe el uso de anticonceptivos orales sólo a las mujeres que no presenten los distintos factores de riesgo

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. 151 MESA DE ENTRADAS

mencionados en este prospecto. Debido a estos cambios en la práctica médica, y también a que algunos datos nuevos limitados sugieren que en la actualidad el riesgo de enfermedades cardiovasculares con el uso de anticonceptivos orales puede ser menor al observado anteriormente, en 1989 se solicitó al "Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee" de los Estados Unidos que hiciera una revisión del tema. El Comité concluyó que aunque el riesgo de enfermedad cardiovascular puede verse incrementado con el uso de anticonceptivos orales en mujeres sanas no fumadoras mayores de 40 años de edad (incluso con las nuevas formulaciones de dosis más bajas), existen mayores riesgos potenciales para la salud asociados con el embarazo en mujeres de edad más avanzada y con los procedimientos médicos y quirúrgicos alternativos que pueden resultar necesarios si dichas mujeres no tienen acceso a métodos de anticoncepción efectivos y aceptables. Por lo tanto, el Comité concluyó que los beneficios del uso de anticonceptivos orales en mujeres sanas no fumadoras de más de 40 años de edad pueden ser mayores que los posibles riesgos. Por supuesto, las mujeres de cualquier edad que usen anticonceptivos orales deberían tomar la formulación con la menor dosis posible que sea efectiva.

TABLA: *NÚMERO ANUAL DE MUERTES RELACIONADAS CON EL PARTO O CON EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO ASOCIADAS CON EL CONTROL DE LA FERTILIDAD POR CADA 100.000 MUJERES NO ESTÉRILES, SEGÚN MÉTODO Y SEGÚN EDAD.*

Método anticonceptivo y resultados	**15-19 años**	**20-24 años**	**25-29 años**	**30-34 años**	**35-39 años**	**40-44 años**
Ningún método anticonceptivo /*/	7	7,4	9,1	14,8	25,7	28,2
Anticonceptivos orales, no fumadoras /#/	0,3	0,5	0,9	1,9	13,8	31,6
Anticonceptivos orales, fumadoras /#/	2,2	3,4	6,6	13,5	51,1	117,2
Dispositivo intrauterino (DIU) /#/	0,8	0,8	1	1	1,4	1,4
Preservativo /*/	1,1	1,6	0,7	0,2	0,3	0,4
Diafragma / espermicida /*/	1,9	1,2	1,2	1,3	2,2	2,8
Abstinencia periódica /*/	2,5	1,6	1,6	1,7	2,9	3,6

/*/ Muertes relacionadas con el parto

/#/ Muertes relacionadas con el método

Adaptado de H.W. Ory, Family Planning Perspectives, 15:57-63, 1983.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 152

CARCINOMA DE LOS ÓRGANOS REPRODUCTIVOS Y DE MAMA

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de cáncer de mama, de endometrio, de ovario y cáncer cervical en mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Aunque el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama puede estar ligeramente aumentado en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados (RR=1,24), una vez suspendido el tratamiento el exceso de riesgo va disminuyendo con el tiempo y desaparece a los 10 años. Algunos estudios reportaron un riesgo aumentado con el tiempo de su uso mientras que otros estudios no, y no se ha hallado una relación consistente con la dosis ni con el tipo de esteroide. Los patrones de riesgo son similares independientemente de la historia reproductiva de la mujer o de sus antecedentes familiares de cáncer de mama. El subgrupo de usuarias en quienes se encontró un riesgo significativamente elevado comprende a aquellas que comenzaron a usar anticonceptivos orales antes de cumplir los 20 años de edad. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en mujeres que nunca tomaron anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es un tumor sensible a hormonas, las mujeres que tienen o han tenido cáncer de mama no deben usar anticonceptivos orales.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos orales ha sido asociado con un aumento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial en algunas poblaciones de mujeres. Sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto dichos hallazgos pueden ser debidos al uso de los anticonceptivos o a diferencias en la conducta sexual y a otros factores.

A pesar de que se han realizado muchos estudios acerca de la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer de mama y cervical, no se ha establecido una relación causa-efecto.

NEOPLASIA HEPÁTICA

Los adenomas hepáticos benignos están asociados con el uso de anticonceptivos orales. Cálculos indirectos han estimado que el riesgo atribuible es de 3,3 casos/100.000 en usuarias de anticonceptivos orales, y este riesgo aumenta luego de cuatro o más años de uso. La ruptura de los raros adenomas hepáticos benignos, puede ocasionar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Estudios realizados en Gran Bretaña demostraron un aumento en el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en mujeres que consumieron anticonceptivos orales por períodos prolongados (>8 años). Sin embargo, dichos cánceres son extremadamente raros, y el riesgo atribuible (el exceso en incidencia) de cáncer de

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 153 MESA DE ENTRADAS

hígado en usuarias de anticonceptivos orales es menor a un caso por millón (en los Estados Unidos).

LESIONES OCULARES

Se han informado casos clínicos de trombosis retiniana asociados con el uso de anticonceptivos orales, que pueden resultar en pérdida parcial o total de la visión. En caso de pérdida parcial o total de la visión sin causa diagnosticada, aparición de proptosis o diplopía, edema de papila o lesiones vasculares retinianas, se debe suspender el uso del anticonceptivo oral y tomar medidas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento en forma inmediata.

USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES ANTES DEL EMBARAZO O DURANTE LAS PRIMERAS ETAPAS DEL EMBARAZO

Extensos estudios epidemiológicos no hallaron un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en hijos de mujeres que tomaron anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco han sugerido la existencia de efectos teratogénicos (especialmente en cuanto a anomalías cardíacas o acortamiento de miembros) con el uso inadvertido de anticonceptivos orales durante las primeras etapas del embarazo.

No se deben administrar anticonceptivos orales para inducir sangrado por deprivación como prueba de embarazo, ni tampoco para tratar la amenaza de aborto o el aborto espontáneo.

En toda paciente que haya experimentado falta de dos períodos consecutivos se debe descartar embarazo. Si la paciente no ha seguido correctamente el esquema posológico prescripto, la posibilidad de embarazo debe ser descartada desde el momento en que falta el primer período. Si se confirma el embarazo, la toma del anticonceptivo oral debe ser suspendida.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

Los anticonceptivos orales combinados pueden empeorar una colecistopatía existente, y acelerar el desarrollo de la misma en mujeres previamente asintomáticas. Estudios tempranos han informado un aumento de por vida en el riego relativo de cirugía de la vesícula biliar en usuarias de anticonceptivos orales y estrógenos. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que el riesgo relativo de desarrollar colecistopatías en usuarias de anticonceptivos orales puede ser mínimo. Estos hallazgos recientes pueden estar relacionados con el uso de formulaciones de anticonceptivos orales hormonales con dosis más bajas de estrógenos y progestágenos.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 159

EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales pueden provocar intolerancia a la glucosa en un porcentaje significativo de usuarias. Este efecto esta directamente relacionado con la dosis de estrógenos. Los progestágenos aumentan la secreción de insulina y generan resistencia a la insulina; este efecto varía entre los distintos agentes progestacionales. Sin embargo, los anticonceptivos orales parecen no tener ningún efecto sobre la glucemia en ayunas en mujeres no diabéticas. Debido a estos hallazgos, las mujeres prediabéticas y diabéticas que utilicen anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente.

Una pequeña proporción de mujeres experimenta hipertrigliceridemia persistente durante la toma de anticonceptivos orales combinados. Se han informado cambios en los niveles séricos de triglicéridos y de lipoproteínas en usuarias de anticonceptivos orales.

PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

Las mujeres con hipertensión arterial severa no deben utilizar anticonceptivos hormonales. Se ha informado una elevación de la presión arterial en usuarias de anticonceptivos orales; este aumento es más probable en las mujeres de mayor edad y con el uso continuado. Datos del *"Royal College of General Practitioners"* del Reino Unido y ensayos aleatorizados posteriores han demostrado que la incidencia de hipertensión aumenta con el incremento de la concentración de progestágenos. A las mujeres que tengan antecedentes de hipertensión arterial, enfermedades relacionadas con la hipertensión arterial, o enfermedad renal debe aconsejarse que utilicen otro método anticonceptivo. Las mujeres hipertensas que elijan tomar anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente, y si se produce un aumento significativo de la presión arterial, se debe suspender la toma del anticonceptivo oral. En la mayoría de las mujeres, la presión arterial elevada retorna a niveles normales luego de discontinuar el uso del anticonceptivo oral y no se observan diferencias en la aparición de hipertensión entre las mujeres que alguna vez han usado anticonceptivos orales y las que nunca los han tomado.

CEFALEA / MIGRAÑA

En caso de aparición o exacerbación de migraña o desarrollo de cefalea con patrón no habitual, recurrente, persistente o severa se debe suspender el uso de los anticonceptivos orales e investigar la causa.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 155

IRREGULARIDADES EN EL SANGRADO

A veces se observa sangrado por deprivación o goteo en las pacientes que toman anticonceptivos orales, especialmente durante los tres primeros meses de uso. El tipo y la dosis de progestágeno pueden ser importantes. En caso de sangrado por deprivación o de cualquier sangrado vaginal anormal, se deben evaluar las posibles causas no hormonales y tomar las medidas diagnósticas adecuadas para descartar patología maligna o embarazo. Si se descarta la existencia de una patología, es posible que el problema se resuelva con el tiempo o cambiando a otra formulación de anticonceptivo oral. En caso de amenorrea se debe descartar embarazo. Luego de suspender el uso del anticonceptivo oral combinado, algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea, especialmente si ya habían presentado estas alteraciones anteriormente.

EMBARAZO ECTOPICO

El embarazo, tanto ectópico como intrauterino, se pueden producir en caso de falla del método anticonceptivo.

ANGIOEDEMA

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

PRECAUCIONES

GENERALES

Se debe informar a las pacientes que este producto no protege contra la infección por VIH/HIV (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

EXAMEN FÍSICO Y SEGUIMIENTO

Se debe confeccionar y actualizar regularmente la historia clínica personal y familiar y realizar un examen físico completo en forma periódica a todas las pacientes, incluyendo las usuarias de anticonceptivos orales. No obstante, el examen físico puede posponerse hasta después de haber iniciado el tratamiento con anticonceptivos orales, si la paciente así lo solicita y si el médico lo considera apropiado. El examen físico debe incluir especialmente el control de la presión arterial, de las mamas y de los órganos abdominales y pélvicos, la citología cervical (Papanicolau) y las pruebas de laboratorio relevantes. En caso de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado, se deben tomar las medidas apropiadas para descartar un tumor

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 156 MESA DE ENTRADAS

maligno. Se debe vigilar con especial cuidado a las pacientes que presenten antecedentes familiares de cáncer de mama y/o tengan nódulos mamarios.

TRASTORNOS LIPÍDICOS

Las pacientes que estén recibiendo tratamiento para la hiperlipidemia deben ser controladas cuidadosamente si deciden tomar anticonceptivos orales. Algunos progestágenos pueden aumentar los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de la hiperlipidemia. Una pequeña proporción de mujeres, mientras toman anticonceptivos orales, tendrán cambios lipídicos desfavorables. En mujeres con dislipidemias no controlada, se debe considerar la anticoncepción no hormonal. La ocurrencia de hipertrigliceridemia persistente puede darse, en una pequeña población de usuarias de anticonceptivos orales combinados. La elevación de los triglicéridos plasmáticos puede conducir a pancreatitis y otras complicaciones. En pacientes con defectos familiares del metabolismo de las lipoproteínas que tomaron formulaciones con estrógenos, se informaron elevaciones significativas del nivel de triglicéridos plasmáticos que resultaron en pancreatitis.

FUNCIÓN HEPÁTICA

Se debe suspender el uso de anticonceptivos orales en cualquier mujer que presente ictericia. El metabolismo de las hormonas esteroideas puede verse disminuido en pacientes con función hepática alterada.

RETENCIÓN DE LÍQUIDOS

Los anticonceptivos orales pueden causar un cierto grado de retención de líquidos. Por lo tanto, deben ser prescriptos con precaución y sólo bajo seguimiento estricto en pacientes con enfermedades que puedan verse agravadas por la retención de líquidos.

TRASTORNOS EMOCIONALES

Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser vigiladas cuidadosamente, y si hay recurrencia de depresión grave se debe suspender el uso del anticonceptivo oral. En pacientes que presenten depresión significativa durante el tratamiento con anticonceptivos orales, se debe suspender la toma y usar un método anticonceptivo alternativo, para tratar de determinar si el síntoma tiene relación con la droga.

LENTES DE CONTACTO

Las usuarias de lentes de contacto que experimenten cambios en la visión o en la tolerancia a las lentes deben ser examinadas por un oftalmólogo.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 157 MESA DE ENTRADAS

GASTROINTESTINAL

La diarrea y / o vómitos, pueden reducir la absorción de los anticonceptivos orales, resultando en una disminución de sus concentraciones séricas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Cambios en la eficacia anticonceptiva de los ACO asociados con la administración concomitante de otros productos:

La eficacia anticonceptiva puede reducirse cuando los anticonceptivos hormonales se administran en forma conjunta con antibióticos, anticonvulsivantes y otros medicamentos que aumentan el metabolismo de los esteroides anticonceptivos. Esto podría resultar en un embarazo no deseado o hemorragia por deprivación. Los ejemplos incluyen rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, carbamazepina, felbamato, oxcarbazepina, topiramato, griseofulvina y modafinilo. En estos casos, un método anticonceptivo no hormonal adicional de respaldo debe ser considerado. 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.

Varios casos de falla del método anticonceptivo y hemorragia por disrupción han sido reportados en la literatura con la administración concomitante de **antibióticos** como ampicilina, otras penicilinas, tetraciclinas y otros antimicrobianos como la griseofulvina. Sin embargo, los estudios de farmacología clínica, que investigan las interacciones medicamentosas entre los anticonceptivos orales combinados y los antibióticos, han reportado resultados inconsistentes. La rifampicina aumenta el metabolismo del etinilestradiol y de algunas progestinas (por ejemplo, la noretindrona). La administración concomitante de rifampicina se ha asociado con una reducción en la eficacia anticonceptiva y con un aumento en las irregularidades menstruales. No se pueden descartar cambios relacionados con la minociclina en los niveles plasmáticos de estradiol, progesterona, FSH y LH, así como tampoco sangrado por deprivación o falla de la anticoncepción.

Se ha demostrado que ciertos **anticonvulsivantes** como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina aumentan el metabolismo del etinilestradiol y/o de algunas progestinas, lo que podría resultar en una reducción en la eficacia anticonceptiva.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 158 DE ENTRADA

Varios de los **inhibidores de la proteasa (anti-HIV)** se han estudiado con la co-administración de anticonceptivos orales hormonales combinados; en algunos casos se han observado cambios significativos (aumento y disminución) de los niveles plasmáticos de estrógenos y progestinas. La seguridad y eficacia de los anticonceptivos orales puede verse afectada con la administración conjunta de los inhibidores de la proteasa anti- HIV. Se deben consultar los prospectos particulares de los mencionados inhibidores de la proteasa anti- HIV para obtener mayor información sobre las interacciones medicamentosas.

Productos elaborados que contengan **hierba de San Juan** (Hypericum perforatum) pueden inducir las enzimas hepáticas (citocromo P 450) y el transportador de la glicoproteína P, y puede reducirse la efectividad anticonceptiva. Esto también puede dar lugar a sangrado por deprivación.

El uso concomitante de **bosentan** y productos que contienen etinilestradiol puede resultar en disminución de las concentraciones de estas hormonas anticonceptivas, lo que aumenta el riesgo de embarazo no deseado y de sangrado no programado.

Aumento de los niveles plasmáticos de los ACO, asociados con los medicamentos administrados en forma concomitante:

La administración conjunta de **atorvastatina** y algunos anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol incrementa los valores del AUC de etinilestradiol en aproximadamente un 20%.

El **ácido ascórbico y el paracetamol** aumentan la biodisponibilidad del etinilestradiol, ya que estos fármacos actúan como inhibidores competitivos de la sulfatación de etinilestradiol en la pared gastrointestinal, una vía conocida de eliminación de etinilestradiol.

Los **inhibidores de CYP 3A4** como indinavir, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, y troleandomicina puede aumentar los niveles hormonales plasmáticos. La administración concomitante de troleandomicina con anticonceptivos orales combinados, también puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática.

Efecto de los ACO sobre otras drogas

Las combinaciones hormonales anticonceptivas que contienen algunos estrógenos sintéticos (por ejemplo, etinilestradiol), pueden inhibir el metabolismo de otras drogas. Se han informado aumentos en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, teofilina, prednisona y otros corticosteroides, con la administración concomitante de anticonceptivos orales. Además, los anticonceptivos orales pueden inducir la conjugación (en particular, glucuronidación) de otros compuestos; donde se observó

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENTACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 8857

A.N.M.A.T. FOLIO 159 DE ENTRADAS

un descenso de las concentraciones plasmáticas de paracetamol y un aumento de la depuración de temazepam, ácido salicílico, morfina y ácido clofíbrico cuando estas drogas fueron administradas junto con anticonceptivos orales. Para identificar las interacciones potenciales, se debe consultar la información contenida en los prospectos particulares de los medicamentos administrados en forma concomitante con los ACO.

INTERFERENCIA CON LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Ciertas pruebas de la función endócrina y hepática y algunos componentes sanguíneos pueden ser afectados por los anticonceptivos orales:

a) Aumento de la protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; disminución de la antitrombina 3; aumento de la agregación plaquetaria inducida por norepinefrina.
b) Aumento de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total en plasma, medido por el iodo ligado a proteína (PBI), por T4 por columna o por radioinmunoensayo. Disminución de la captación de T3 libre por resina, que refleja el aumento en la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG); la concentración de T4 libre permanece inalterada.
c) Otras proteínas ligadoras pueden estar aumentadas en suero.
d) Las globulinas ligadoras de hormonas sexuales aumentan y resultan en niveles plasmáticos elevados de esteroides sexuales totales y de corticoides; sin embargo, los niveles de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin cambios.
e) Los triglicéridos pueden estar aumentados, y los niveles de otros lípidos y lipoproteínas pueden ser afectados.
f) La tolerancia a la glucosa puede verse disminuida.
g) Los niveles séricos de folatos pueden disminuir con el uso de anticonceptivos orales. Esto puede revestir importancia clínica si una mujer queda embarazada poco tiempo después de haber discontinuado los anticonceptivos orales.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

Ver Advertencias.

EMBARAZO

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.084.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

Embarazo categoría X. No se deben administrar estrógenos ni progestinas durante el embarazo.

LACTANCIA

Se han detectado pequeñas cantidades de esteroides de anticonceptivos orales en la leche materna, y se han informado algunos efectos adversos en los lactantes, incluyendo ictericia y agrandamiento mamario. Además se ha informado que la administración de anticonceptivos orales durante el puerperio puede interferir con la lactancia al disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Siempre que sea posible, se debe aconsejar a las madres que estén amamantando que no usen anticonceptivos orales hasta que no haya terminado por completo el período de lactancia y que entretanto utilicen otros métodos anticonceptivos.

USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia ha sido establecida en mujeres en edad fértil. Se espera que la seguridad y eficacia sean iguales en adolescentes post-púberes menores de 16 años de edad que para las usuarias mayores de 16 años. El uso de este producto no está indicado antes de la menarca.

EFECTOS ADVERSOS

Los que siguen son EA graves que han sido descriptos (ver también Advertencias): tromboflebitis, trombosis venosa, tromboembolismo arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, hemorragia cerebral, trombosis cerebral, hipertensión arterial, enfermedades de la vesícula biliar, adenomas hepáticos o tumores hepáticos benignos, carcinomas hepatocelulares, carcinoma de órganos reproductivos y mamas.

Existe evidencia de asociación entre los siguientes trastornos y el uso de anticonceptivos orales: trombosis mesentérica, colitis isquémica, trombosis retiniana.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en pacientes bajo tratamiento con anticonceptivos orales; se cree que dichas reacciones están relacionadas con el uso de la droga: náuseas, vómitos, síntomas gastrointestinales (dolor y distensión abdominal), sangrado por deprivación, goteo, cambios en el flujo menstrual, amenorrea, infertilidad temporaria luego de discontinuar el tratamiento, edema, melasma (que puede persistir), cambios en las mamas (sensibilidad, agrandamiento, secreción), cambios en el peso corporal o en el apetito (aumento o disminución), cambios cervicales (ectropion y secreción), posible disminución en la lactancia si se administra durante el puerperio inmediato, ictericia colestásica, migraña, rash (alérgico), cambios en el estado de ánimo (incluyendo depresión), disminución de la

GADOR S.A.
ADELMO F. ARENAGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.095.[illegible]

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 8867

A.N.M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADAS

tolerancia a los hidratos de carbono, cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia, vaginitis (incluyendo candidiasis), cambios en la curvatura de la córnea, intolerancia a las lentes de contacto,
descenso en los niveles séricos de folato, exacerbación del lupus eritematoso sistémico, exacerbación de la porfiria, exacerbación de la corea, agravamiento de várices, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluyendo urticaria, angioedema, y reacciones severas con síntomas respiratorios y circulatorios).
Se han informado las siguientes reacciones adversas en usuarias de anticonceptivos orales pero la existencia de una asociación causal no ha sido confirmada ni refutada: acné, síndrome de Budd-Chiari, cataratas, alteración de la libido, colitis, cistitis, mareos, dismenorrea, eritema multiforme, eritema nodoso, cefalea, síndrome urémico hemolítico, erupción hemorrágica, hirsutismo, deterioro de la función renal, pérdida de cabello, nerviosismo, neuritis óptica (que puede llevar a la pérdida parcial o total de la visión), pancreatitis, síndrome premenstrual, lesión hepatocelular (ej. hepatitis, función hepática anormal), enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

SOBREDOSIFICACION

No se han reportado aún, efectos adversos graves en niños pequeños luego de la ingesta aguda de altas dosis de anticonceptivos orales en general. La sobredosis puede causar náuseas, y en las mujeres puede ocurrir sangrado por disrupción. No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
Optativamente otros centros de Toxicología.

PRESENTACIÓN

Envases Memoripak® con 21 comprimidos recubiertos (7 comprimidos blancos, 7 celestes y 7 azules).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15° y 30° C).

Este producto está destinado a prevenir el embarazo. No protege contra la infección por HIV (SIDA) ni contra enfermedades de transmisión sexual.

GADOR S. A.
ADELMO F. ARENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.054.08[illegible]

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

7259

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 162

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429 -1414 - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga Noemi Greco. Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.930

Fecha de última revisión: __/__

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957