



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 8324

BUENOS AIRES, 09 OCT 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018248-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIRELLE 24+4 / ETINILESTRADIOL - GESTODENO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ETINILESTRADIOL 0,03 mg - GESTODENO 0,060 mg, aprobada por Certificado N° 48.785.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Rp. 15



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8324

Que a fojas 724 y 725 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIRELLE 24+4 / ETINILESTRADIOL - GESTODENO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ETINILESTRADIOL 0,03 mg - GESTODENO 0,060 mg, aprobada por Certificado N° 48.785 y Disposición N° 3475/00, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 601 a 618, 642 a 659 y 683 a 700, para los prospectos, de fojas 619 a 639, 660 a 680 y 701 a 721, para la información para el paciente y de fojas 640 a 641, 681 a 682 y 722 a 723, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3475/00 los rótulos autorizados por las fojas 640 a 641, los prospectos autorizados por las fojas 601 a 618 y la información para el

Re. /



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

DISPOSICIÓN N° **8324**

paciente autorizada por las fojas 619 a 639, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.785 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018248-13-9

DISPOSICIÓN N°

8324

Jfs

Rf
15

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº. **8324** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.785 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIRELLE 24+4 / ETINILESTRADIOL - GESTODENO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ETINILESTRADIOL 0,03 mg - GESTODENO 0,060 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3475/00.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-000272-00-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 5337/10 (prospectos).	Rótulos de fs. 640 a 641, 681 a 682 y 722 a 723, corresponde desglosar de fs. 640 a 641. Prospectos de fs. 601 a 618, 642 a 659 y 683 a 700, corresponde desglosar de fs. 601 a 618. Información para el paciente de fs. 619 a 639, 660 a 680 y 701 a 721, corresponde desglosar de fs. 619 a 639.

R.F. / [Handwritten signature]



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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.785 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

0-9 OCT 2015

Expediente N° 1-0047-0000-018248-13-9

DISPOSICIÓN N°

8324

Jfs

Rp
f.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



8324
09 OCT 2015

RÓTULO

MIRELLE
GESTODENO / ETINILESTRADIOL
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada uno de los 24 comprimidos con hormonas de color amarillo pálido contiene:
gestodeno 0,06 mg, etinilestradiol 0,015 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polacrilina de potasio, OPADRY amarillo YS-1-6386-G (hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo), macrogol 1450, cera E

Los 4 comprimidos sin hormonas de color blanco contienen:

Lactosa monohidrato, celulosa macrocristalina, estearato de magnesio, polacrilina de potasio, OPADRY blanco YS-1-18024-A (hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol), macrogol 1450, cera E.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envase recordatorio con 28 comprimidos recubiertos.

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 25°C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por:

Pfizer Ireland, Pharmaceuticals - Irlanda

Acondicionado en: Calle 8 entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Argentina.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A.

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13 **BAYER S.A.**
Ricardo Gutierrez 3652 - (B1609EHD) Munro
JOSE LUIS BOLE
APODERADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Página 40/41

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8 3 27



Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina
Director Técnico: José Luis Role – Farmacéutico.

~~BAYER S.A.~~
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

A large, stylized handwritten mark or signature, possibly a stylized letter 'S' or a similar symbol, located at the bottom left of the page.

~~BAYER S.A.~~
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA Cagna 41/41
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE

MIRELLE

GESTODENO / ETINILESTRADIOL

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.
- Si considera que cualquiera de los efectos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. ¿QUÉ ES MIRELLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ANTES DE TOMAR MIRELLE
3. ¿CÓMO TOMAR MIRELLE?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE MIRELLE
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. ¿QUÉ ES MIRELLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

- Mirelle es una píldora anticonceptiva y se utiliza para evitar el embarazo.
- Cada comprimido recubierto de color amarillo pálido contiene una pequeña cantidad de

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 - (B1605EHD) Monto
JOSE LUIS ROLE
APODORADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Página 19/41

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

03 24



las hormonas femeninas etinilestradiol y gestodeno.

- Las píldoras anticonceptivas que contienen dos hormonas se llaman "píldoras combinadas" o "anticonceptivos orales combinados" (AOC).

2. ANTES DE TOMAR MIRELLE

Observaciones generales

Antes de empezar a tomar Mirelle, su médico le hará algunas preguntas sobre su historia clínica personal y la de sus familiares más cercanos. El médico también le medirá la presión arterial y, dependiendo de su situación personal, puede también realizar algunas otras pruebas.

En este prospecto se describen varias situaciones en las que debe interrumpir el uso de Mirelle o en las que puede disminuir la eficacia de Mirelle. En tales situaciones no debe tener relaciones sexuales o bien debe tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales, p. ej. utilizar un preservativo u otro método de barrera. No use los métodos del ritmo o de la temperatura. Estos métodos pueden no ser seguros debido a que Mirelle altera los cambios de la temperatura corporal y del moco cervical que se producen a lo largo de un mes..

Mirelle, como otros anticonceptivos hormonales, no protege contra la infección por el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

No tome Mirelle

No use la píldora combinada si presenta usted alguna de las situaciones mencionadas a continuación. Si usted tiene cualquiera de ellas, informe a su médico antes de empezar a usar Mirelle. Su médico le puede aconsejar que use un tipo diferente de píldora o un método de control de la natalidad totalmente diferente (no hormonal).

- si tiene (o ha tenido alguna vez) un **coágulo de sangre** en un vaso sanguíneo de una pierna (trombosis), de los pulmones (embolismo pulmonar) o de otras partes del cuerpo
- si tiene (o ha tenido alguna vez) un **infarto de miocardio** o un **accidente cerebrovascular** (causado por un coágulo de sangre o una rotura de un vaso sanguíneo en el cerebro)
- si tiene (o ha tenido alguna vez) una **enfermedad que puede ser indicadora (i) de un futuro infarto de miocardio** (por ejemplo, angina de pecho que ocasiona dolor torácico intenso que puede irradiarse al brazo izquierdo) o **(ii) de un accidente cerebrovascular** (por ejemplo, un accidente cerebrovascular leve sin efectos residuales, el llamado evento isquémico transitorio)
- si usted tiene un riesgo elevado de presentar coágulos sanguíneos venosos o arteriales (ver

8324



"La píldora y los coágulos sanguíneos" y consultar a su médico, el que decidirá si puede usar la píldora)

- si tiene (o ha tenido alguna vez) cierto tipo de **migraña** (con los llamados síntomas neurológicos focales como síntomas visuales, dificultad para hablar o debilidad o entumecimiento en cualquier parte del cuerpo)
- si tiene diabetes mellitus con lesión de los vasos sanguíneos.
- si tiene (o ha tenido alguna vez) **enfermedad hepática** (cuyos síntomas pueden ser tinción amarillenta de la piel o picazón en todo el cuerpo) y su función hepática todavía no es normal
- si tiene (o ha tenido alguna vez) un **cáncer** que pueda crecer bajo la influencia de hormonas sexuales (p. ej. **de las mamas o de los órganos genitales**)
- si tiene (o ha tenido alguna vez) un **tumor del hígado**, benigno o maligno
- si tiene cualquier **sangrado vaginal sin explicación**
- si está embarazada o cree que puede estarlo
- si es **alérgica** (hipersensible) a etinilestradiol, a gestodeno o a cualquier otro componente de Mirelle. Esto puede ocasionar, por ejemplo, picazón, erupción cutánea o hinchazón

Si aparece por primera vez cualquiera de estas situaciones mientras está tomando la píldora, deje de tomarla inmediatamente y consulte a su médico. Mientras tanto, use medidas anticonceptivas no hormonales. Ver también "Observaciones generales".

Información adicional sobre poblaciones especiales

Uso en niñas

Mirelle no está destinado para uso en mujeres que aún no han tenido periodos menstruales.

Uso en mujeres de edad avanzada

Mirelle no está destinado para uso después de la menopausia.

Mujeres con insuficiencia hepática

No tome Mirelle si padece una enfermedad hepática. Ver también las secciones "No tome Mirelle" y "Tenga especial cuidado con Mirelle".

Mujeres con insuficiencia renal

Informe a su médico. Los datos disponibles no sugieren la necesidad de cambiar el uso de Mirelle.

Tenga especial cuidado con Mirelle

En algunas situaciones ha de tener especial cuidado cuando toma Mirelle o cualquier otra píldora anticonceptiva combinada y su médico puede tener que examinarla regularmente. Consulte a su médico antes de empezar a usar Mirelle si cualquiera de las condiciones siguientes le afecta o si

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1609EHD) Munro
JOSE LUIS ROLE
APODOGRADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.342

Página 21/41
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASAPO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 12119

8327



cualquiera de ellas aparece o empeora mientras esté tomando Mirelle:

- si usted fuma
- si tiene diabetes
- si tiene exceso de peso
- si tiene la presión arterial alta
- si tiene alteración valvular cardíaca o determinada alteración del ritmo cardíaco
- si tiene una inflamación en las venas (flebitis superficial)
- si tiene venas varicosas
- si algún familiar directo ha tenido un coágulo de sangre (trombosis en una pierna, en el pulmón "embolismo pulmonar" o en otra parte), un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular a una edad temprana
- si padece migraña
- si padece epilepsia (ver "Uso de otros medicamentos")
- si usted o algún familiar directo tiene o ha tenido concentraciones sanguíneas altas de colesterol o triglicéridos (sustancias grasas)
- si un familiar directo tiene o ha tenido alguna vez cáncer de mama
- si tiene una enfermedad hepática o de la vesícula biliar
- si tiene enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria crónica)
- si tiene lupus eritematoso sistémico (o LES, una enfermedad del sistema inmunológico)
- si tiene síndrome urémico hemolítico (o "SUH", un trastorno de la coagulación sanguínea que ocasiona insuficiencia renal)
- si tiene anemia de células falciformes
- si tiene un trastorno que se presentó por primera vez o empeoró durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales (p. ej. pérdida de audición, una enfermedad metabólica llamada porfiria, una enfermedad de la piel llamada herpes gravídico o una enfermedad neurológica llamada corea de Sydenham)
- si tiene (o ha tenido alguna vez) parches de pigmentación pardo-amarillenta llamados "paños del embarazo" especialmente en la cara (cloasma). Si éste fuera el caso, evitar la exposición directa a la luz solar o a la radiación ultravioleta
- si tiene angioedema hereditario. Consulte a su médico inmediatamente si tiene síntomas de angioedema como hinchazón en la cara, lengua o garganta y/o dificultad para deglutir o urticaria junto con dificultad respiratoria. Los productos que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema.

Si alguna de las condiciones anteriores se presenta por primera vez, reaparece o empeora mientras está usando la píldora, consulte a su médico.

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11 343

Bayer Página 22/41
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



La píldora y los coágulos sanguíneos

La trombosis es la formación de un coágulo de sangre que puede ocluir un vaso sanguíneo. La trombosis se presenta a veces en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda). El tromboembolismo venoso (TEV) puede aparecer si está tomando o no la píldora. También puede presentarse durante el embarazo. Si un coágulo de sangre se desprende de la vena donde se ha formado, puede alcanzar y ocluir las arterias de los pulmones, causando el llamado "embolismo pulmonar". Los coágulos sanguíneos también pueden presentarse muy raramente en los vasos sanguíneos del corazón (causando un infarto de miocardio). Los coágulos sanguíneos o una rotura de un vaso sanguíneo en el cerebro pueden causar un accidente cerebrovascular.

Estudios a largo plazo han sugerido que puede haber una relación entre el uso de la píldora (también llamada "píldora combinada" o "anticonceptivo oral combinado", pues combina dos hormonas femeninas diferentes, los llamados estrógenos y progestágenos) y un aumento del riesgo de coágulos sanguíneos arteriales y venosos, embolismo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La incidencia de estos eventos es rara.

El riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar la píldora combinada o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) la misma píldora combinada u otra diferente. Los datos de un amplio estudio sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso en las usuarias de píldoras de baja dosis de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

Muy raras veces los eventos tromboembólicos venosos o arteriales pueden causar discapacidades permanentes severas, que pueden poner en riesgo la vida o incluso ser fatales.

El tromboembolismo venoso, que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de todas las píldoras combinadas.

En casos extremadamente raros se pueden formar coágulos sanguíneos en otras partes del cuerpo, incluyendo el hígado, intestino, riñón, cerebro u ojo.

Deje de tomar la píldora y contacte a su médico inmediatamente si tiene signos de:

trombosis venosa profunda, como: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la

PLB_Mirelle_CCDS11-12-**BAYER**
Ricardo Gutierrez 3652 (31605EHD) Minto
JOSE LUIS ROLE
APROBADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Página 23/41
BAYER S.O.
RIGARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

pierna; dolor o sensibilidad en la pierna *que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar*, aumento del *calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en una pierna.*

embolismo pulmonar, como: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina *con expectoración de sangre*; dolor torácico agudo *que puede aumentar con la respiración profunda*; *sensación de ansiedad*; mareo o aturdimiento severo; *latido cardíaco rápido o irregular*. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infección del tracto respiratorio).

tromboembolismo arterial (vasos sanguíneos arteriales obstruidos por coágulos de sangre y los coágulos de sangre que se han desprendido)

- **accidente cerebrovascular**, como: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; *confusión* repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones.
- **coágulos de sangre que obstruyen otros vasos sanguíneos arteriales**, como: *dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.*
- **infarto de miocardio**, como: dolor, *malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el pecho*, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, *mandíbula, garganta, brazo, estómago*; *sensación de saciedad, indigestión o asfixia*; *sudoración, náusea, vómito* o mareo; debilidad extrema, *ansiedad* o disnea; *latidos cardíacos rápidos o irregulares.*

Su médico comprobará, por ejemplo, si usted tiene un mayor riesgo de padecer una trombosis debido a una combinación de factores de riesgo o tal vez, a un factor de riesgo muy elevado. En el caso de una combinación de factores, el riesgo puede ser mayor que la simple adición de dos riesgos individuales. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le recetará la píldora. (Ver también "No tome Mirelle").

El riesgo de coágulos sanguíneos arteriales o venosos (p. ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular aumenta:

- con la edad
- si tiene exceso de peso
- si algún familiar directo ha tenido un coágulo de sangre (trombosis en una pierna, en el pulmón "embolismo pulmonar" o en otra parte), un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular a una edad temprana o si usted o cualquier familiar suyo tiene un trastorno hereditario conocido o sospechado de la coagulación de la sangre que aumente el riesgo de desarrollar coágulos de sangre. En este caso debe consultar a un especialista antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo oral combinado. Determinados factores sanguíneos que pueden sugerirle una predisposición a trombosis venosa o arterial incluyen la resistencia a la Proteína C Activada (PCa), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de Proteína C, deficiencia de Proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- con inmovilización prolongada (por ejemplo, cuando tiene una o las dos piernas enyesadas o con una férula), cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es mejor suspender la toma de la píldora (al menos cuatro semanas antes en caso de cirugía programada) y no reanudarla hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa.
- si usted fuma (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años). **Cuando use la píldora debiera dejar de fumar, especialmente si tiene más de 35 años de edad.**
- si usted o algún familiar directo tiene o ha tenido alguna vez concentraciones sanguíneas altas de colesterol o triglicéridos (sustancias grasas)
- si tiene la presión arterial alta. **Si desarrollara presión arterial alta mientras que está tomando la píldora, se le puede aconsejar que deje de tomarla.**
- si padece migraña
- si tiene alteración valvular cardíaca o determinada alteración del ritmo cardíaco

Inmediatamente después del parto, las mujeres tienen un riesgo aumentado de coágulos sanguíneos, de modo que debe preguntarle a su médico cuándo puede empezar a tomar una píldora combinada después del parto.

La píldora y el cáncer

Se ha diagnosticado **cáncer de mama** con una frecuencia ligeramente mayor en mujeres que usan píldoras combinadas, pero no se sabe si esto es causado por el mismo tratamiento. Por ejemplo, podría ser que se detectan más tumores en las mujeres que usan píldoras combinadas ya que son examinadas más frecuentemente por su médico. El riesgo de tumores de mama disminuye gradualmente después de interrumpir el anticonceptivo hormonal combinado. Es

0324

importante realizarse regularmente un autoexamen de las mamas y debe contactar con su médico si nota cualquier nódulo.

En casos raros se han reportado **tumores hepáticos benignos** y, aún más raramente, **tumores hepáticos malignos** en usuarias de píldoras anticonceptivas. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragia interna potencialmente mortal. Contacte con su médico si tiene dolor abdominal inusualmente intenso.

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios sugieren que el uso de la píldora a largo plazo aumenta el riesgo de las mujeres de padecer **cáncer del cuello uterino**. Sin embargo, no está claro hasta qué punto el comportamiento sexual u otros factores como el virus del papiloma humano aumentan este riesgo.

Los tumores antes mencionados pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

Sangrado entre periodos

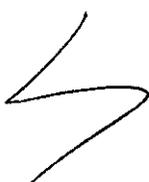
Con todas las píldoras, durante los primeros meses, puede tener sangrado vaginal irregular (manchado o sangrado intracíclico) entre sus periodos. Puede que tenga que usar protección sanitaria, pero continúe tomando los comprimidos de manera regular. El sangrado vaginal irregular normalmente cesa una vez que su cuerpo se ha adaptado a la píldora (normalmente después de unos 3 ciclos tomando comprimidos). Consulte a su médico si el sangrado continúa, es más intenso o empieza de nuevo.

¿Qué hacer si no hay sangrado?

Si ha tomado todos los comprimidos correctamente, no ha tenido vómito o diarrea intensa y no ha tomado otros medicamentos, es muy poco probable que esté embarazada. Continúe tomando Mirelle como siempre.

Si no ha tomado los comprimidos correctamente o si ha tomado los comprimidos correctamente pero no ha tenido el sangrado esperado dos veces seguidas, puede estar embarazada. Contacte inmediatamente con su médico. No empiece el siguiente envase hasta estar segura de no estar embarazada. Mientras tanto, use medidas anticonceptivas no hormonales. Ver también "Observaciones generales".

Uso de otros medicamentos



BAYER S.A.
Carretera Guaymas 3652 - (81096ND) Monterrey
JOSÉ LUIS ROLÉ
APODERADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



Comuniqué siempre a su médico los medicamentos o productos de plantas medicinales que está usando. Informe también a cualquier otro médico o dentista que le prescriba otro medicamento (o al farmacéutico del que obtiene el medicamento) que usted toma Mirelle. Ellos pueden indicarle si tiene que tomar precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo preservativos) y, si es así, durante cuánto tiempo o si se tiene que cambiar el uso de otro medicamento que usted necesita.

Algunos medicamentos pueden hacer que Mirelle sea menos eficaz para evitar el embarazo o pueden causar sangrado inesperado.

Éstos incluyen:

- medicamentos usados para el tratamiento de:
 - epilepsia (p. ej. primidona, fenitoina, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato)
 - tuberculosis (p. ej. rifampicina)
 - infecciones micóticas (p.ej. griseofulvina),
- la planta medicinal hierba de San Juan

Algunas sustancias pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambos

- medicamentos usados para el tratamiento de:
 - infecciones micóticas (antimicóticos azoles, p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol, ketoconazol).
 - infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, p. ej., claritromicina, eritromicina)
 - ciertas enfermedades cardíacas, presión arterial alta (bloqueadores de los canales de calcio, p. ej., verapamilo, diltiazem)
 - artritis, artrosis (etoricoxib)
- el jugo de pomelo

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC

Medicamentos utilizados para el tratamiento del Virus del HIV y de la Hepatitis C (p. ej. los denominados inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa) pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina.

Mirelle puede **interferir con la actividad** de otros medicamentos, p. ej.

- lamotrigina
- ciclosporina

8324



- melatonina
- midazolam
- teofilina
- tizanidina

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Pruebas de laboratorio

Si se le va a hacer un análisis de sangre u otras pruebas de laboratorio, comunique a su médico o al personal de laboratorio que está tomando la píldora, pues los anticonceptivos orales pueden afectar los resultados de algunas pruebas.

Embarazo

No tome Mirelle si está embarazada o piensa que puede estarlo. Si queda embarazada mientras está tomando Mirelle, deje de tomarlo inmediatamente y contacte con su médico. Si quiere quedar embarazada, inicie un suplemento vitamínico prenatal con folato, deje de tomar Mirelle y consulte a su médico antes de empezar a tratar de quedar embarazada (ver también "Si deja de tomar Mirelle").

Lactancia

En general, no se recomienda el uso de Mirelle durante la lactancia. Si quiere tomar la píldora mientras está en período de lactancia, debe consultar a su médico.

Conducción y uso de maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los componentes de Mirelle

Cada comprimido de este medicamento contiene 38 mg de lactosa por comprimido. Si usted es intolerante a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar Mirelle.

3. ¿CÓMO TOMAR MIRELLE?

El envase de Mirelle contiene 28 comprimidos. Tome el comprimido aproximadamente a la misma


BAYER S.A.
Ricardo Guzmán 3652 - (81005END) Montevideo
JOSE LUIS ROLE
AHOORADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



hora todos los días, con un poco de líquido si es necesario. Siga la dirección de las flechas hasta haber tomado los 28 comprimidos. **(Instrucciones detalladas sobre la preparación del blíster se encuentran en la sección "¿Cómo preparar el envase blíster de Mirelle?").** Un periodo normalmente comenzará el día 2-3 después del último comprimido de Mirelle de color amarillo pálido que contiene hormonas (es decir, mientras esté tomando los últimos 4 comprimidos de color blanco sin hormonas). No deje interrupción entre envases, es decir, empiece a tomar su próximo envase el día después de haber terminado su envase actual, incluso si su periodo continúa. Esto significa que siempre comenzará nuevos envases el mismo día de la semana y también que tendrá el sangrado por privación aproximadamente los mismos días, todos los meses.

Los anticonceptivos orales combinados, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año. La tasa de falla puede aumentar si los comprimidos se olvidan o se toman incorrectamente.

¿Cuándo puede comenzar con el primer envase?

- *Si no ha utilizado un anticonceptivo hormonal durante el mes anterior.*

Comience a tomar Mirelle el primer día del ciclo (es decir, el primer día de su menstruación). A continuación continúe los días en orden. Mirelle actuará inmediatamente, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional. También puede comenzar los días 2-5 de su ciclo, pero en ese caso asegúrese de usar también un método anticonceptivo adicional (método de barrera) durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos en el primer ciclo.

- *Antes ha usado anticonceptivos combinados, ya sea otra píldora anticonceptiva hormonal combinada o un anillo vaginal o un parche.*

Puede empezar a tomar Mirelle el día siguiente de haber tomado el último comprimido del envase de su píldora actual (esto significa que no hay ninguna pausa sin toma de comprimidos). Si el envase de la píldora que ha estado tomando hasta ahora también contiene comprimidos sin hormonas, puede empezar a tomar Mirelle el día después de tomar el último comprimido que contiene hormonas (si no está segura de cuál es, consulte a su médico o farmacéutico). También puede comenzar más tarde, pero nunca más tarde del día siguiente a la pausa sin toma de comprimidos de su píldora actual (o el día después del último comprimido sin hormonas de su píldora actual). En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, comience a usar Mirelle de preferencia el día en que se retira el último anillo o el último parche del envase de un ciclo, pero no después de la fecha en que se hubiera realizado su siguiente aplicación. Si sigue

03 24



estas instrucciones, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

- *Antes ha usado un método con sólo progestágeno (píldora con sólo progestágeno, inyección, implante o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno).*

Puede cambiar en cualquier día de la píldora con solo progestágeno (de un implante o el SIU, el día que éstos se retiren, de un inyectable cuando hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos estos casos debe usar medidas protectoras adicionales (por ejemplo un preservativo) durante los primeros 7 días de toma de Mirelle.

- *Después de un aborto.*

Siga el consejo de su médico.

- *Después de un parto o aborto espontáneo en el segundo trimestre*
Puede empezar a tomar la medicación el 21° al 28° día después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, debe utilizar adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien debe esperar a tener su primer período menstrual.

Si quiere empezar Mirelle después de un parto y está en periodo de lactancia, consulte esto antes con su médico.

Consulte a su médico qué hacer si no está segura sobre cuándo comenzar.

¿Cómo preparar el envase blíster de Mirelle?

El envase de Mirelle tiene 1 envases, el cual contiene 24 comprimidos de color amarillo pálido con hormonas y 4 comprimidos de color blanco sin hormonas (en la última fila). Además del envase recordatorio, el estuche contiene 1 etiqueta autoadhesiva. Esta tiene 7 tiras autoadhesivas con los días de la semana. Elija la tira que empieza con el día en que usted inicia la toma de los comprimidos. Por ejemplo, si usted comienza los comprimidos un miércoles, utilice la tira que empieza con "MIE".

Pegue la tira a lo largo de la parte superior del envase en la cara transparente, en donde se ven

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13 **BAYER S.A.**
Ricardo Gutierrez 3652 - (B1605EHQ) M-nro
JOSE LUIS ROLE
PROFESORADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Página 30/41

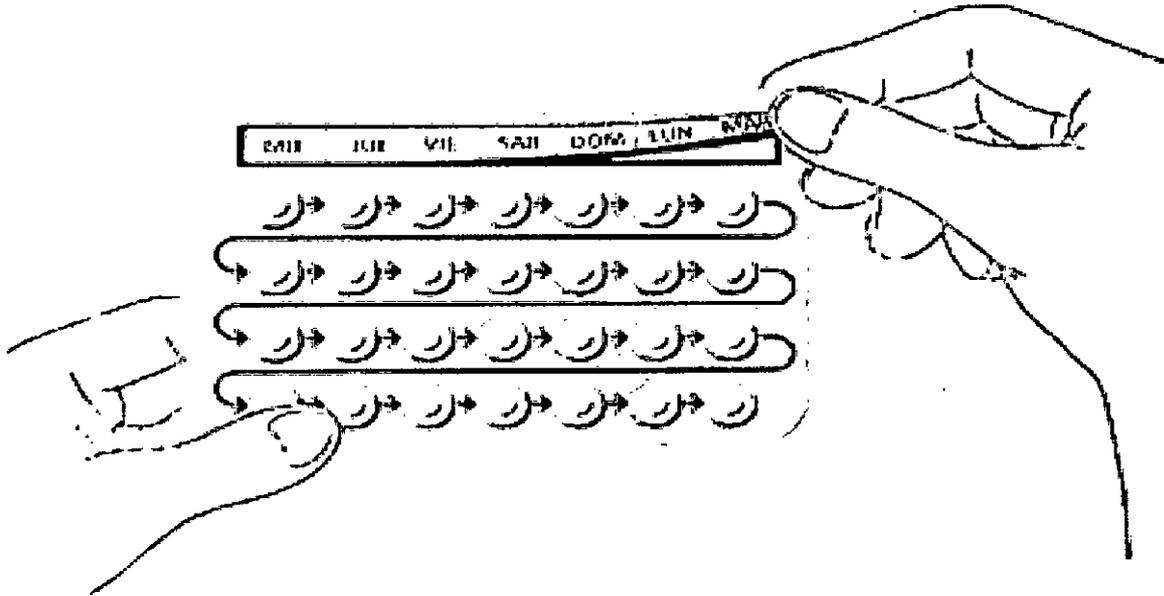
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

0324



los comprimidos, de forma que el primer día quede sobre el comprimido señalado por la flecha que dice "Inicio".

Ahora puede ver en qué día tiene que tomar cada comprimido.



Si toma más Mirelle del que debiera

No hay informes sobre efectos nocivos graves por tomar muchos comprimidos de Mirelle.

Si toma varios comprimidos que contienen hormonas de una vez, puede tener náusea o vómito. Las niñas pueden tener sangrado vaginal.

Si ha tomado muchos comprimidos de Mirelle o descubre que un niño ha tomado algunos, consulte a su médico o farmacéutico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666.

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Si olvidó tomar Mirelle

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Menno
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11 343

Página 31/41
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



Dependiendo del día del ciclo en el que se olvidó un comprimido, puede tener que tomar **precauciones anticonceptivas adicionales**, por ejemplo un método de barrera como un preservativo. **Tome los comprimidos conforme a los principios siguientes. Ver también el "diagrama de píldoras olvidadas" para más detalles. En caso de dudas contacte a su médico.**

- Si olvidó tomar cualquiera de los 4 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas (**los últimos 4 comprimidos en el blíster**), usted tendrá todavía protección anticonceptiva, pues no contienen hormonas. No obstante, para asegurarse que no cambia el ritmo de tomar la píldora, lo que es importante para la eficacia anticonceptiva de su píldora, debe continuar con su próximo comprimido a la hora habitual y desechar el(los) comprimido(s) recubierto(s) olvidado(s) de color blanco sin hormonas para evitar cualquier confusión. Si olvidó el último comprimido de color blanco sin hormonas de su envase actual, es importante que tome de todas formas el primer comprimido del envase siguiente el día correcto.

Los siguientes consejos se refieren a los comprimidos de color amarillo pálido (los que contienen hormonas) (**comprimidos 1-24 de su blíster**):

- Si han transcurrido **menos de 12 horas** de retraso en la toma de un comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. Tome el comprimido tan pronto como se acuerde y continúe tomando los comprimidos de nuevo a la hora habitual.
- Si han transcurrido **más de 12 horas** de retraso en la toma de cualquiera de los comprimidos de color amarillo pálido, la protección anticonceptiva puede reducirse. Cuantos más comprimidos de color amarillo pálido haya olvidado, tanto mayor es el riesgo de que se reduzca la protección anticonceptiva. Hay un riesgo especialmente alto de quedar embarazada si olvida comprimidos al comienzo del envase o al final (el último de los 24 comprimidos de color amarillo pálido). Por tanto, debe seguir las reglas que se exponen a continuación (ver también el diagrama siguiente).
- **Más de un comprimido olvidado en un envase**
Contacte con su médico.

No tome más de 2 comprimidos un día determinado para compensar las píldoras olvidadas.

Si ha olvidado comprimidos en un envase y no tiene el sangrado esperado que debe empezar al final del blíster (mientras está tomando los últimos 4 comprimidos de color blanco sin hormonas), puede estar embarazada. Consulte a su médico antes de empezar el envase siguiente.

1 comprimido olvidado durante los días 1-7

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

Página 32/41


BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 - (81605EHD) Muenro
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



Si ha olvidado comenzar un nuevo envase o si ha olvidado uno o más comprimidos durante **los primeros 7 días** del envase, hay un riesgo de que ya esté embarazada (si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días antes de olvidar el comprimido). En este caso, consulte a su médico antes de empezar el envase siguiente. **Ver también el "diagrama de píldoras olvidadas" para más detalles.**

Si no ha tenido relaciones sexuales en los 7 días antes del olvido, tome el comprimido olvidado de color amarillo pálido tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes a la hora habitual. Tome precauciones anticonceptivas adicionales (método de barrera) durante los próximos 7 días.

1 comprimido olvidado durante los días 8-14

Tome el comprimido olvidado de color amarillo pálido tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes a la hora habitual. Se mantiene la seguridad de la píldora. No necesita tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

1 comprimido olvidado durante los días 15-24

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos sin hormonas. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. Tome el comprimido olvidado de color amarillo pálido tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes de color amarillo pálido a la hora habitual (a menos que no hayan comprimidos de color amarillo pálido en el envase actual). Deseche su envase actual tan pronto como **se hayan terminado los comprimidos de color amarillo pálido** (no tome los 4 comprimidos restantes de color blanco sin hormonas) y empiece el envase siguiente de modo que **no haya interrupción entre envases**. Puede no tener sangrado por privación hasta que haya terminado los comprimidos de color amarillo pálido del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico mientras toma los comprimidos.
- o
2. Deje de tomar los comprimidos del envase actual, esté un período de 4 días o menos sin tomar comprimidos (**cuente también el día en que olvidó tomar el comprimido**) y continúe con el próximo envase.

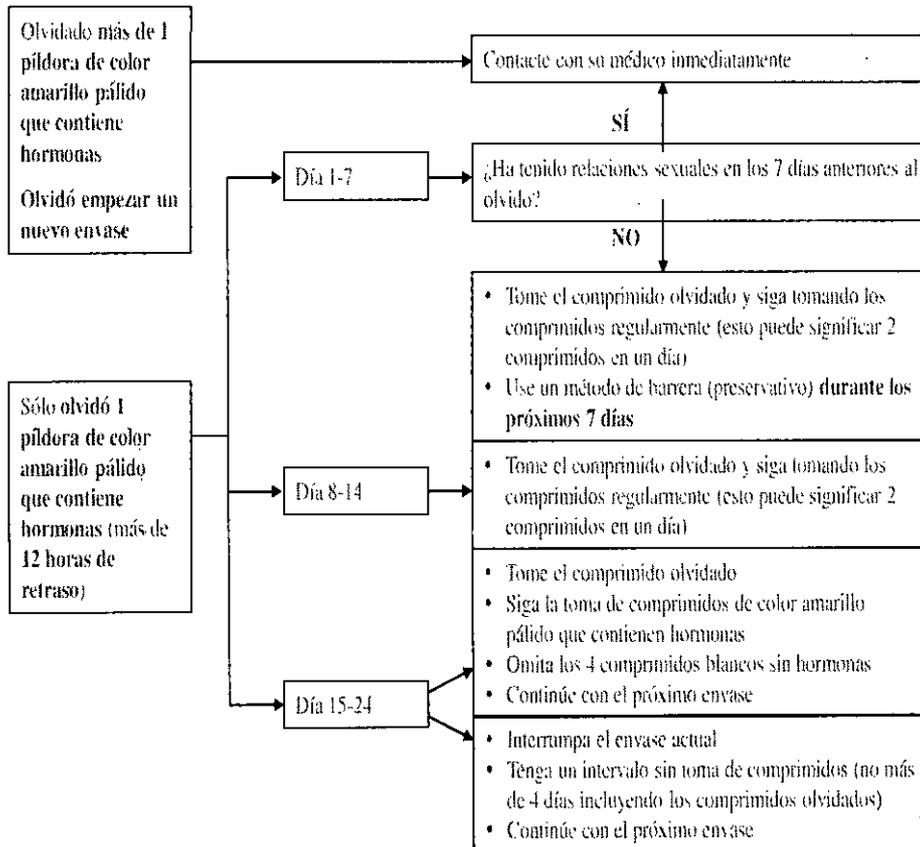
PLB_Mirelle_CCDS11-12-13
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EMD) Mar del Plata
JOSÉ LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

Página 33/41
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CAGARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



Diagrama de píldoras olvidadas



¿Qué hacer si tiene vómito o diarrea intensa?

Si tiene vómito o diarrea intensa después de tomar cualquiera de los comprimidos de color amarillo pálido, los principios activos de ese comprimido pueden no haberse absorbido completamente. Si vomita en las 3 a 4 horas siguientes a la toma del comprimido, esto es como olvidar un comprimido. Por tanto, siga los consejos en "Si olvidó tomar Mirelle". Si tiene diarrea intensa, consulte a su médico. Los vómitos o la diarrea, mientras está tomando los 4 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas al final del blíster, no influyen en la eficacia


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Meno
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



anticonceptiva.

Si deja de tomar Mirelle

Puede dejar de tomar Mirelle en cualquier momento. Si no quiere quedar embarazada, consulte a su médico sobre otros métodos fiables de control de la natalidad. Si quiere quedar embarazada, inicie un suplemento vitamínico prenatal con folato, deje de tomar Mirelle y consulte a su médico antes de empezar a tratar de quedar embarazada. **Si quiere retrasar un periodo**

Puede retrasar su periodo si empieza con el próximo envase de Mirelle inmediatamente después de terminar los comprimidos de color amarillo pálido de su blíster actual (no tome los 4 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas al final del blíster). Puede continuar con el segundo envase tanto tiempo como lo desee, p. ej., hasta que este envase esté vacío, para tener una menstruación aproximadamente 3 semanas después de lo habitual. Si desea que la menstruación empiece antes, simplemente deje de tomar los comprimidos de color amarillo pálido del segundo envase, deseche el envase y tenga un intervalo sin toma de píldora de un máximo de 4 días y luego empiece un nuevo envase. En este caso, debiera tener la menstruación aproximadamente 2-3 días después de tomar el último comprimido de color amarillo pálido del segundo envase. Durante el uso del segundo envase puede tener algún sangrado intracíclico o manchado los días de toma de comprimidos.

Si quiere cambiar el día de comienzo de su menstruación

Si toma los comprimidos como se ha indicado, tendrá la menstruación aproximadamente el mismo día cada 4 semanas. Si desea cambiarlo, no termine los comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas al final del blíster antes de empezar el envase siguiente. Por ejemplo, si su menstruación normalmente comienza un viernes y en el futuro quiere que comience un martes (3 días antes), deberá comenzar ahora su próximo envase 3 días antes de la fecha habitual, deseche los últimos 3 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas al final del envase anterior y luego continúe con el envase siguiente sin hacer ninguna pausa entre los envases. Cuantos menos comprimidos (recubiertos de color blanco sin hormonas) tome, mayor es la probabilidad de no tener hemorragia. Puede tener algún sangrado intracíclico o manchado durante el uso del próximo envase.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

8324



4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Mirelle puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos serios

Ver también la sección "Tenga especial cuidado con Mirelle", "La píldora y los coágulos sanguíneos" y "La píldora y el cáncer" para efectos adversos asociados al uso de la píldora, incluyendo las reacciones serias y la sección "No tome Mirelle". Por favor, lea estas secciones cuidadosamente y consulte a su médico de inmediato cuando sea necesario.

Se reportaron los siguientes efectos adversos en las usuarias de la píldora:

Efectos adversos frecuentes (pueden verse afectadas entre 1 y 10 usuarias de cada 100):

- náusea
- dolor abdominal
- aumento de peso
- dolor de cabeza
- humor deprimido o alterado
- dolor mamario incluyendo hipersensibilidad mamaria

Efectos adversos poco frecuentes (pueden verse afectadas entre 1 y 10 usuarias de cada 1,000):

- vómito
- diarrea
- retención de líquidos
- migraña
- disminución del interés sexual
- aumento del tamaño de las mamas
- erupción
- ronchas

Efectos adversos raros (pueden verse afectadas entre 1 y 10 usuarias de cada 10,000):

- intolerancia a los lentes de contacto

8'3'24



- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- pérdida de peso
- aumento del interés sexual
- flujo vaginal
- secreción mamaria
- eritema nodoso o multiforme
- eventos tromboembólicos venosos y arteriales*

* Frecuencia estimada a partir de estudios epidemiológicos que abarcan un grupo de anticonceptivos orales combinados. El término "eventos tromboembólicos venosos y arteriales" abarca lo siguiente: cualquier obstrucción o coágulo en una vena periférica profunda, coágulos que se desplazan por el sistema sanguíneo venoso (por ejemplo, a los pulmones, conocido como embolismo pulmonar o como infarto pulmonar), ataque cardíaco causado por coágulos sanguíneos, accidente cerebrovascular causado por la obstrucción del suministro sanguíneo que se dirige al cerebro o que lo irriga.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

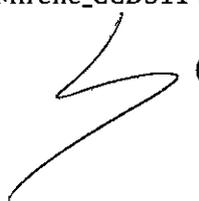
A continuación se enumeran las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con una aparición tardía de los síntomas que se consideran relacionadas con el grupo de anticonceptivos orales combinados:

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de anticonceptivos orales está aumentada en forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este número adicional es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce si existe un vínculo directo con las usuarias de anticonceptivos orales combinados.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo de elevación de los lípidos en sangre con el consecuente aumento del riesgo de pancreatitis con el uso de anticonceptivos orales combinados)
- Presión arterial alta
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con los anticonceptivos orales combinados no resulta concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis (flujo biliar)


JOSE LUIS ROLE
AUTORIZADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

0324



obstruido); formación de cálculos biliares; una enfermedad metabólica llamada porfiria; lupus eritematoso sistémico (una enfermedad autoinmune crónica); síndrome urémico hemolítico (una enfermedad de la coagulación sanguínea); una enfermedad neurológica llamada corea de Sydenham; herpes gravídico (un tipo de enfermedad cutánea que se produce durante el embarazo); pérdida de la audición relacionada con otosclerosis

- En mujeres con angioedema hereditario (caracterizado por hinchazón repentina de, por ejemplo, ojos, boca, garganta, etc.), los estrógenos externos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema
- Trastornos de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

Interacciones

Sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos con los anticonceptivos orales (p.ej. hierba de San Juan, o fármacos para la epilepsia, tuberculosis, infecciones por VIH y otras infecciones).

Más sobre la píldora

La píldora combinada también puede tener beneficios para la salud no relacionados con la anticoncepción.

Su menstruación puede ser más escasa y durar menos. En consecuencia, el riesgo de anemia puede ser menor. Los dolores menstruales pueden ser menos intensos o pueden desaparecer completamente.

Además, se ha comunicado que algunos trastornos serios ocurren menos frecuentemente en las usuarias de las píldoras que contienen 50 microgramos de etinilestradiol ("píldoras de altas dosis"). Éstos son enfermedad benigna de las mamas, quistes ováricos, infecciones pélvicas (enfermedad inflamatoria pélvica o EIP), embarazo ectópico (embarazo en el que el embrión se implanta fuera del útero) así como cáncer de endometrio (recubrimiento interno del útero) y de ovarios. Esto también podría ser el caso de las píldoras de baja dosis, pero hasta el momento sólo se ha confirmado para el cáncer de endometrio y de ovarios.

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1609ERD) Montevideo

JOSE LUIS ROLE

APODERADO

DIRECTOR TECNICO

MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.

RICARDO GUTIERREZ 3652

VERONICA CASARO

CO-DIRECTORA TECNICA

MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



5. CONSERVACIÓN DE MIRELLE

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 25°C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de Mirelle

Los principios activos son etinilestradiol (0.015 mg) y gestodeno (0.06 mg).

Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polacrilina potásica, macrogol 1450, cera E, OPADRY amarillo YS-1-6386-G (hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo), OPADRY blanco YS-1-18024-A (hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol).

Presentación

Envase con 28 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 48.785

Elaborado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Irlanda -

Acondicionado en: Calle 8 entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Argentina.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luis Role – Farmacéutico.

Versión: CCDS 11-12-13

Fecha de última revisión:

83 21



PROYECTO DE PROSPECTO

**MIRELLE
GESTODENO / ETINILESTRADIOL
Comprimidos recubiertos**

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN:

Cada uno de los 24 comprimidos con hormonas de color amarillo pálido contiene:
gestodeno 0,06 mg, etinilestradiol 0,015 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polacrilina de potasio, OPADRY amarillo YS-1-6386-G (hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo), macrogol 1450, cera E

Los 4 comprimidos sin hormonas de color blanco contienen:

Lactosa monohidrato, celulosa macrocristalina, estearato de magnesio, polacrilina de potasio, OPADRY blanco YS-1-18024-A (hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol), macrogol 1450, cera E.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

ACCION FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico (ATC): Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas
Código ATC: G03AA

Propiedades Farmacodinámicas:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

BAYER S.A.

Ricardo Gutierrez 3652 - (B1609EHD) Munro

JOSE LUIS ROLE

APODERADO

DIRECTOR TÉCNICO

MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

Página 1/41

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

8324



gestodeno unido a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción unida a SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente del gestodeno es de 0,7 l/kg.

Metabolismo

El gestodeno se metaboliza completamente por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides. La tasa de eliminación del suero es de 0,8 ml/min/kg. Cuando se administró gestodeno de forma aguda junto con etinilestradiol, no se observó ninguna interacción directa.

Eliminación

Los niveles séricos de gestodeno disminuyen en dos fases. La fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 15 horas. El gestodeno no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos del gestodeno se eliminan por orina y bilis en una proporción de 6:4. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1 día.

Condiciones en estado de equilibrio

La farmacocinética del gestodeno es influida por la concentración de SHBG, que se eleva al triple cuando se administra junto con etinilestradiol. Después de su administración diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan aproximadamente tres a cuatro veces, alcanzando las condiciones del estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

• **Etinilestradiol**

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 30 pg/ml después de 1-2 horas. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad oral media del 45%, con una variación interindividual importante de aproximadamente 20-65%.

Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida pero de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del etinilestradiol es de 2,8 - 8,6 l/kg.

Metabolismo

El etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que oscila entre 2,3 y 7 ml/min/kg.



Eliminación

Las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en dos 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

De acuerdo con la vida media variable de la fase de disposición terminal del suero y a la ingestión diaria, los niveles séricos de equilibrio de etinilestradiol se alcanzan aproximadamente después de una semana.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Como tomar Mirelle

Si se toman correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta de la píldora.

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Los comprimidos se tomarán de forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada 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 blancos sin hormonas (placebo) y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Como empezar a tomar Mirelle

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior) Los comprimidos se empezarán a tomar el 1º día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar en el 2º-5º día, 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 otro anticonceptivo oral combinado (AOC), un anillo vaginal o un parche transdérmico.

La mujer debe empezar a tomar Mirelle preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido con hormona de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos o al intervalo en el que tomaba comprimidos sin hormona de su AOC previo. Si se ha empleado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Mirelle preferiblemente el día de retiro del último anillo o parche de un envase de un ciclo, pero a más tardar el día en que tendría lugar la siguiente aplicación.



8324

- Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no necesita medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Para mujeres lactantes, véase "Uso durante el embarazo y la lactancia".

- Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el 21° a 28° día después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método 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 real 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

No tener en cuenta el olvido de los comprimidos blancos sin hormonas. No obstante, deben eliminarse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas. La siguiente recomendación solo se refiere al olvido de los comprimidos con hormonas de color amarillo pálido:

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido con hormonas 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 con hormonas 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 dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 4 días.
2. Es necesario tomar los comprimidos con hormonas 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:

- 1° - 7° día

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

PLB_Mirelle_CCDS11-12-~~BAYER S.A.~~
Ricardo GUERRA 3652 - (01608EH0) Monto
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.
RICA RICA página 5741
RICARDO GUERRA 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

0324



posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté de la fase de comprimidos blancos sin hormonas, mayor es el riesgo de un embarazo.

- 8° - 14° día

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.

- 15° - 24° día

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos blancos sin hormonas. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta terminar los comprimidos con hormonas de color amarillo pálido. Se deben descartar los 4 comprimidos blancos sin hormonas. Debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es poco probable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar un manchado o sangrado intracíclico.
2. Se le puede aconsejar también que deje de tomar los comprimidos con hormonas de color amarillo pálido del envase actual. Debe completar un intervalo de 4 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 blancos sin hormonas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido con hormonas de color amarillo pálido, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma

8324



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 Mirelle sin tomar los comprimidos blancos sin hormonas del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos con hormona de color amarillo pálido del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular de Mirelle 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 blancos sin hormonas 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 preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de patologías que predisponen a una trombosis (p. ej.: ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un riesgo elevado de trombosis arterial o venosa (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p. ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13


BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 (B1605BHD) Montevideo
JOSE LUIS ROLE
APODOCADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Página 7/41
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652,
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

- Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades 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. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de TEV en usuarias de AOC con estrógenos de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

El TEV puede poner en riesgo la vida o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej.: en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardiaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

8324



Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera coloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de que dichos factores actúen de una manera sinérgica en el aumento de riesgo de trombosis. Este incremento del riesgo podría ser mayor que un riesgo simple acumulativo de los factores. Un AOC no se debe prescribir en caso de una evaluación beneficio-riesgo negativa (ver "Contraindicaciones").

El riesgo de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores:

- edad.
- obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²).
- antecedentes familiares positivos (p. ej.: tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC.
- 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.
- tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).
- dislipoproteinemia.
- hipertensión.
- migraña.
- valvulopatía cardíaca.

PLB_Mirelle_CCDS11-1213

BAYER S.A.

Diego Guízar 3652 - (01800) 880 1111
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

Página 9/41
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



- fibrilación auricular.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras 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, anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

- Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, p. ej.: tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado

8324



AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En usuarias de AOC se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

- Otra entidades

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. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

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

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente.

Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

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

8327



Cada comprimido de este medicamento contiene 38 mg de lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa, que siguen una dieta exenta de lactosa, deben de tener en cuenta esta cantidad.

Examen/consulta médica

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

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, p. ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos con hormonas, en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos con hormonas de color amarillo pálido 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 sin hormona. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable 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.

PLB_Mirelle_CCDS11-12-13

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 - (81605581) Montevideo
JOSE LUIS ROLE
APODERADO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

8324



INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

- Interacciones de otros medicamentos sobre Mirelle

Pueden ocurrir interacciones con fármacos inductores de las enzimas microsomales las cuales pueden resultar en un incremento de la depuración de las hormonas sexuales y pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos de color amarillo pálido que contienen hormonas del envase de AOC, se deben omitir los comprimidos de color blanco sin hormonas y se debe comenzar el siguiente envase de AOC.

Sustancias que incrementan la depuración de los AOC (disminuyendo la eficacia de los AOC mediante la inducción enzimática):

Fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC:

Cuando se co-administran con AOC, muchos inhibidores de la proteasa del VIH / Virus de la Hepatitis C e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4, como los antifúngicos azoles (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno, progestina o ambos.

Las dosis de etoricoxob de 60 a 120 mg/día han demostrado aumentar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se administran concomitantemente con un anticonceptivo hormonal combinado que contenga 0,035 mg de etinilestradiol.

8324



- Efectos de los AOC sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

In vitro, el etinilestradiol es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2 basado en el mecanismo. En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contenía etinilestradiol provocó un aumento nulo o solamente leve de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam) mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 pueden aumentar débilmente (por ejemplo, teofilina) o moderadamente (por ejemplo, melatonina y tizanidina).

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej.: la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio.

Nota: Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Mirelle no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Mirelle, deberá interrumpirse su administración e iniciar un suplemento vitamínico prenatal con folato. 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.

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.

0324



Uso en pediatría y adolescencia

Mirelle está indicado únicamente para después de la menarca.

Uso en geriatría

Mirelle no está indicado para su uso después de la menopausia.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Mirelle está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Véase también "Contraindicaciones".

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de Mirelle en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos preclínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, basados 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.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Mirelle son náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, dolor de cabeza, humor deprimido, humor alterado, dolor mamario, dolor a la palpación de las mamas. Se producen en $\geq 1\%$ de las usuarias.

Las reacciones adversas serias son tromboembolismo arterial y venoso.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de AOC, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son:

Órgano o sistema (MedDRA)	Frecuente ($\geq 1/100$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($< 1/ 1.000$)
Trastornos oculares			intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	náuseas, dolor abdominal	vómito, diarrea	
Trastornos inmunitarios			hipersensibilidad
Investigaciones	aumento de peso		disminución de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		retención de líquidos	
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	migraña	
Trastornos psiquiátricos	estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo	disminución de la libido	aumento de la libido
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	hipersensibilidad y dolor en las mamas	hipertrofia de las mamas	flujo vaginal, secreción por las mamas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		exantema, urticaria	eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos venosos y arteriales**

* Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 12.0) para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos o condiciones relacionadas, pero deben tenerse también en cuenta.

** -Frecuencia estimada, a partir de estudios epidemiológicos que abarcan un grupo de anticonceptivos orales combinados.

-"Eventos tromboembólicos venosos y arteriales" resume las siguientes entidades médicas: oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolismo/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolismo e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A continuación se enumeran las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con una aparición tardía de los síntomas que se consideran relacionadas con el grupo de anticonceptivos

orales combinados (ver también "contraindicaciones" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AO está aumentada en forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este número adicional es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando utilizan AOC)
- Hipertensión arterial
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con un AOC no resulta concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Trastornos de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

Interacciones

Las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción") pueden resultar en aparición de sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación. Los síntomas que pueden ocurrir si se toma una sobredosis de comprimidos activos 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 del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (11) 4962-6666.

Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

8324



Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 25°C.
Conservar los comprimidos en el envase original.
Manténgase fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION

Envase con 28 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nr. 48.785

Elaborado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals,

Acondicionado en: Calle 8 entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Argentina.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luis Role – Farmacéutico.

Versión: CCDS 11-12-13

Fecha de última revisión:

JOSÉ LUIS ROLE
ELABORADO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119