



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-35963111-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-35963111-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ISIS FREE / DROSPIRENONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 4,000 mg; aprobado por Certificado N° 59.325.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INVESTI FARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ISIS FREE / DROSPIRENONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 4,000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-90720797-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.325, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-35963111-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.15 13:16:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.15 13:16:52 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

ISIS FREE

DROSPIRENONA

Comprimidos recubiertos

Vía oral

FORMULA

Cada comprimido recubierto rosa (activo) contiene: Drospirenona 4,000 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 25,35 mg; Celulosa microcristalina 46,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,250 mg; Estearato de magnesio 0,400 mg; Alcohol polivinílico 1,08 mg; Dióxido de titanio 0,675 mg; Polietilenglicol 4000 0,5454 mg; Talco 0,3996 mg; Óxido de hierro rojo 0,300 mg.

Cada comprimido blanco (inactivo) contiene: Lactosa anhidra 39,200 mg; Celulosa microcristalina 40,000 mg; Estearato de magnesio 0,800 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Anovulatorio.

Código ATC: G03AC10

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

ACCION FARMACOLOGICA

Drospirenona es un progestágeno análogo de la espironolactona con actividad anti-mineralocorticoide, que actúa inhibiendo la ovulación.

Farmacocinética:

Absorción:

La farmacocinética de drospirenona es proporcional a la dosis luego de dosis únicas que varían entre 1 y 10mg. La concentración máxima plasmática (C_{max}) se alcanza al cabo de 2 a 6 horas tras la administración oral. Con la administración diaria, se alcanza el estado estable después de 10 días. Los alimentos no alteran la absorción de drospirenona.

Distribución:

Drospirenona circula unida a la albúmina plasmática en alrededor del 95-97%. No presenta unión a las globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG) ni a las globulinas fijadoras de corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente de drospirenona es alrededor de 4 l/kg.

Metabolización:

Drospirenona es ampliamente metabolizada tras la administración oral. Los metabolitos presentes en plasma son farmacológicamente inactivos, y corresponden a la forma ácida de drospirenona, generados por reducción y posterior sulfatación. Una menor proporción de drospirenona se metaboliza por el CYP3A4.

Eliminación:

La vida media de eliminación es aproximadamente de 30 horas. La eliminación de la drospirenona es casi completa a los 10 días y las cantidades eliminadas en las heces son levemente superiores a las de la orina. La drospirenona se metaboliza ampliamente y sólo pequeñas cantidades se elimina por heces y orina sin metabolizar.

Disfunción hepática: Isis Free está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Isis Free está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Isis Free está constituido por dos clases de comprimidos: 24 comprimidos activos de color rosa que contienen drospirenona y 4 comprimidos inactivos de color blanco sin contenido hormonal.

Isis Free debe tomarse en forma continuada, respetando el orden de los comprimidos indicado en el envase, a razón de un comprimido activo (rosa) por día, durante 24 días consecutivos, seguidos por un comprimido inactivo (blanco) por día, durante los cuatro días restantes del ciclo.

Si no se ha utilizado ningún anticonceptivo oral previamente (en el mes anterior), se debe comenzar a tomar Isis Free, el día 1 del ciclo menstrual, tomando un comprimido activo (rosa) (el día 1 del ciclo es el primer día de la menstruación). Luego continuará tomando un comprimido activo (rosa) por día, durante 24 días consecutivos, continuando con un comprimido inactivo (blanco) entre los días 25 y 28 del ciclo menstrual. En estas condiciones no es necesario emplear ningún método anticonceptivo adicional de seguridad.

El sangrado vaginal por privación suele presentarse 2 a 3 días después de iniciar la toma de los comprimidos inactivos (blancos) y es posible que continúe cuando corresponda comenzar el envase siguiente. Si apareciera manchado o sangrado intermenstrual se continuará tomando los comprimidos normalmente. Estos sangrados suelen ser transitorios y sin consecuencias significativas. Sin embargo, se deberá consultar al médico si el sangrado fuera intenso o prolongado.

Aunque el embarazo es sumamente improbable si se toma Isis Free de acuerdo con el esquema establecido, debe considerarse la posibilidad de embarazo si no sucediera el sangrado vaginal por privación. Se recomienda descartar el embarazo en las mujeres que cumplen estrictamente el esquema de administración y que presentan falta de sangrado durante dos ciclos. En las mujeres que no cumplen el esquema de dosificación (olvido de uno o más comprimidos activos o comienzo de las tomas uno o más días después de lo debido) debe considerarse la posibilidad de embarazo con la primera falta de sangrado. El anticonceptivo oral debe interrumpirse si se confirma el embarazo.

Traspaso de otro anticonceptivo a Isis Free:

- En reemplazo de otro anticonceptivo oral, se iniciará la toma de Isis Free el mismo día que se hubiera comenzado a tomar un nuevo envase del anticonceptivo anterior.
- En reemplazo de un anillo vaginal o de un parche transdérmico, se debe iniciar la toma de Isis Free preferentemente el día en que éstos se retiran o, como plazo máximo, el día en que tendría lugar la siguiente aplicación.
- En reemplazo de anticonceptivos inyectables, se debe iniciar la toma de Isis Free el día que hubiera estado programada la siguiente inyección.
- En reemplazo de un dispositivo intrauterino, se debe iniciar la toma de Isis Free el día en que se retire el mismo.
- En reemplazo de un implante de progestina, se debe iniciar la toma de Isis Free el día en que se hace el retiro del mismo.

Conductas a seguir ante el olvido de algún comprimido:

- En el caso de olvido de la toma de uno o más comprimidos inactivos (blancos) existe una adecuada protección contra el embarazo si se comienzan a tomar nuevamente los comprimidos activos (rosa) del ciclo siguiente el día que corresponda.
- Si el olvido de la toma corresponde a un comprimido activo (rosa) por un plazo menor de 12 horas, la protección anticonceptiva no disminuye. Se debe tomar el comprimido en cuanto el olvido sea percibido y seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.
- Si se omiten dos o más comprimidos activos (rosa), tome el último comprimido omitido lo antes posible y continúe tomando un comprimido por día hasta finalizar el envase. Se recomienda utilizar anticoncepción no hormonal adicional (tal como preservativo o espermicida) como método de respaldo dentro de los 7 días posteriores a los comprimidos omitidos.

Conductas a seguir en el caso de trastornos gastrointestinales:

En el caso en que se presenten vómitos o diarrea dentro de las 3 a 4 horas posteriores a la toma del comprimido activo (rosa), se debe tomar un nuevo comprimido (el programado para el día siguiente) tan pronto sea posible. De ser posible, este nuevo comprimido debe ser tomado dentro de las 12 horas del horario habitual de la toma. En el caso de que se omitan más de dos comprimidos, se deberá aplicar lo descrito en el punto anterior ("Conductas a seguir ante el olvido de algún comprimido"), incluyendo la utilización de un método anticonceptivo no hormonal de respaldo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación. Insuficiencia renal. Insuficiencia hepática. Tumor hepático (benigno o maligno) presente o pasado. Enfermedad hepática activa. Insuficiencia suprarrenal. Antecedentes o presencia de cáncer de cuello uterino u otros tumores dependientes de progesterona. Hemorragia uterina de causa desconocida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipercalemia:

Drospirenona es un progestágeno con actividad anti-mineralocorticoide, que incluye el potencial de producir hipercalemia en pacientes con riesgo aumentado: insuficiencia renal, disfunción hepática, insuficiencia suprarrenal. Deberá controlarse la potasemia de las mujeres que se encuentren en tratamiento crónico con medicamentos que aumentan el potasio sérico: Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio, heparina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Las pacientes que tomen otros medicamentos que inhiban fuertemente el CYP3A4 a largo plazo concomitantemente con Isis Free, también deberán monitorear los niveles de potasio durante el tratamiento. Estos inhibidores fuertes de CYP3A4 incluyen: antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de proteasa de HIV o HVC (indinavir, boceprevir) y claritromicina.

Trastornos tromboembólicos y otros problemas vasculares

En estudios epidemiológicos no se ha asociado el uso de progesterona sola con un aumento del riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Los anticonceptivos orales que contienen drospirenona y etinil-estradiol pueden estar asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso.

Cuando se prescriba Isis Free se deberá considerar el incremento del riesgo de tromboembolismo inherente al período post-parto y/o en mujeres con antecedentes de tromboembolismo.

En caso de aparición de eventos tromboembólicos arteriales o venosos, se debe suspender el tratamiento con Isis Free.

En el caso de una inmovilización prolongada debido a una enfermedad o cirugía, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Isis Free.

Trastornos óseos

El tratamiento con drospirenona conduce a una disminución de los niveles séricos de estradiol. Se desconoce si esto puede causar una pérdida clínicamente relevante de la densidad mineral ósea.

Trastornos hepáticos y biliares

Se debe discontinuar el tratamiento con Isis Free si se observa ictericia o trastornos de la función hepática. Se recomienda no reiniciar el tratamiento anticonceptivo hasta que, los marcadores de la función hepática, se normalicen.

Isis Free está contraindicado en casos de tumor hepático (benigno o maligno) o daño en la función hepática.

Embarazo ectópico

El médico debe estar alerta para descartar un posible embarazo ectópico en el caso de una mujer, bajo tratamiento con Isis Free, que quede embarazada y presente dolor abdominal bajo.

Hiper glucemia en pacientes diabéticas

Se observó que algunas pacientes que reciben progestágenos presentan cierto grado de resistencia a la insulina, por lo que las pacientes diabéticas, bajo tratamiento con Isis Free, requieren un monitoreo de su enfermedad de base o ajuste de la medicación para la diabetes.

Anormalidades del sangrado y amenorrea

Se ha informado sangrado y goteo vaginal intermenstrual en algunas mujeres que toman anticonceptivos orales, especialmente durante los tres primeros meses de uso. Estas anomalías del sangrado se pueden resolver con la continuación del tratamiento o con el cambio a otra formulación. Si los sangrados continuaran, se deben evaluar otras causas del mismo, como ser: embarazo, infecciones o enfermedades malignas.

En caso de amenorrea, se debe descartar el embarazo.

En las mujeres que no han cumplido el esquema de dosificación, debe considerarse la posibilidad de embarazo con la primera falta de sangrado. El anticonceptivo oral debe interrumpirse si se confirma el embarazo. En el caso en que la paciente haya estado adherida al esquema de dosificación prescrito y no tiene dos períodos consecutivos, se debe descartar embarazo.

Depresión

Las mujeres con antecedentes de depresión requieren control e interrupción del tratamiento con Isis Free en caso de recurrencia de depresión en un grado severo. Los datos de la asociación de anticonceptivos progestágenos con el inicio de la depresión y la exacerbación de la misma, son limitados.

Estudios clínicos: Presencia de embarazo

En un estudio clínico donde se evaluó la eficacia de drospirenona, se incluyeron 953 mujeres menores de 35 años de edad y se evaluaron 5.547 ciclos ovulatorios. Durante estos ciclos, un total de 17 mujeres (1,8%), reportaron embarazo durante el tratamiento con drospirenona).

Farmacovigilancia: Isis Free se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuestas por la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Embarazo: No deben usarse progestágenos durante el embarazo. Isis Free no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Isis Free debe interrumpirse su administración. No obstante, estudios epidemiológicos y metanálisis no han revelado un riesgo aumentado de defectos de nacimiento en hijos de madres que emplearon progestágenos orales antes del embarazo, ni cuando se tomaron inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

Lactancia: Durante la lactancia se observó niveles insignificantes de drospirenona en la leche materna que de acuerdo a las dosis terapéuticas de drospirenona no presentarían efectos sobre el neonato y el niño.

Uso pediátrico: Se ha informado acerca de la seguridad y eficacia del uso de drospirenona en mujeres en edad fértil. Se estima que la seguridad y eficacia son similares en adolescentes púberes menores de 16 años y en adolescentes de 16 años o mayores. El uso antes de la menarca no está indicado.

Uso geriátrico: No está indicado su uso en esta población.

Insuficiencia hepática: Isis Free está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática. La exposición media a la drospirenona en mujeres con insuficiencia hepática moderada es, aproximadamente, tres veces mayor que la exposición en pacientes con función hepática conservada. No se ha estudiado la administración de drospirenona en mujeres con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal: Isis Free está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal. Los niveles séricos de drospirenona en pacientes con un clearance de creatinina de entre 50-79 ml/min, fueron comparables al de los pacientes con un clearance de creatinina ≥ 80 ml/min. En los pacientes con un clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min, las concentraciones séricas de drospirenona fueron un 37% más elevadas que las del grupo control. Además, existe el riesgo de desarrollar hipercalcemia en mujeres con insuficiencia renal cuyo potasio sérico se encuentre en el rango superior de referencia, y que esté utilizando, en forma concomitante, medicamentos ahorradores de potasio.

Interacciones medicamentosas

Como resultado de las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos se puede producir sangrado intermenstrual y/o disminución de la eficacia del anticonceptivo oral.

Drogas que disminuyen las concentraciones en sangre de anticonceptivos hormonales y que podrían disminuir la eficacia anticonceptiva:

Drogas que actúan a nivel de las enzimas del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto puede producir una disminución de la concentración de anticonceptivos en sangre, con una disminución de la eficacia anticonceptiva o incremento del sangrado; estas drogas son: efavirenz, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentan, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, rifabutina, rufinamida, aprepitant y productos que contengan hierba de San Juan.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional, además del anticonceptivo oral, mientras se encuentre en tratamiento con estos medicamentos, durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Drogas que incrementan las concentraciones en sangre de anticonceptivos hormonales:

Durante un estudio de interacción droga-droga realizado en mujeres premenopáusicas se observó que ketoconazol 200 mg, administrado dos veces por día durante 10 días, produjo un incremento en la exposición en sangre de drospirenona cuando se la administró conjuntamente en asociación con etinilestradiol, en una concentración 3 mg/0,02 mg respectivamente.

Estudios in vitro e in vivo en mujeres voluntarias que utilizaban omeprazol, simvastatina y midazolam, es poco probable la interacción con drospirenona.

Drogas que incrementan los niveles de potasio en sangre:

Las siguientes drogas pueden incrementar los niveles de potasio en sangre cuando se asocian con drospirenona: Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, heparina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

REACCIONES ADVERSAS

En Advertencias y Precauciones se mencionan las siguientes reacciones adversas:

- Hipercalemia.
- Amenorrea e irregularidades en el sangrado.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con una frecuencia \geq al 1% en mujeres que reciben drospirenona:

- Acné.
- Metrorragia.
- Cefalea.
- Mastodinia.
- Aumento de peso.
- Dismenorrea.
- Náuseas.
- Hemorragia vaginal.
- Disminución de la libido.
- Sensibilidad mamaria.
- Menstruación irregular.

Sobredosificación

No se han informado efectos serios ante una sobredosis de drospirenona. La sobredosis puede producir náuseas, vómitos y sangrado vaginal. Drospirenona es un análogo de la espironolactona con propiedades antimineralocorticoides por lo cual se recomienda, en caso de sobredosis, controlar el sodio y potasio sérico y descartar acidosis metabólica. 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: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Isis Free comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 1 blister con 28 comprimidos (24 comprimidos activos color rosa y 4 comprimidos inactivos color blanco).

Envases conteniendo 2 blisters con 28 comprimidos (24 comprimidos activos color rosa y 4 comprimidos inactivos color blanco) y 3 blisters con 28 comprimidos (24 comprimidos activos color rosa y 4 comprimidos inactivos color blanco)

Fecha de última revisión:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30°C**



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas - Farmacéutica y Bioquímica

Elaboración de comprimidos hormonales y acondicionamiento en Vilardebó 2839,
CABA y/o Av. Juan B. Justo 7669 – CABA; Tres Arroyos N° 329, Haedo, Pcia. de
Buenos Aires.

Elaboración de comprimidos inactivos en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital
Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC - Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO INVESTITI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Buenos Aires

Información al consumidor ① 4346-



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-35963111- INVESTITI - Prospectos - Certificado N59.325.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.24 16:17:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.24 16:17:18 -03:00