



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

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

DISPOSICIÓN N°

5205

BUENOS AIRES, **08 SEP 2010'**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010949-10-4 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIRANOVA / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica: GRAGEAS, aprobada por Certificado N° 47.193.

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

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.

Que a fojas 150 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

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

DISPOSICIÓN N° **5205**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIRANOVA / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL, aprobada por Certificado N° 47.193 y Disposición N° 3706/98, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 87 a 100, 101 a 114 y 115 a 128.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3706/98 los prospectos autorizados por las fojas 87 a 100, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - 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° 47.193 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N°

5205


ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010949-10-4

DISPOSICION N°

5205

js


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5205** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.193 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: MIRANOVA / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL,

Forma farmacéutica: GRAGEAS.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3706/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001912-98-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0022/09.-	Prospectos de fs. 87 a 100, 101 a 114 y 115 a 128, corresponde desglosar de fs. 87 a 100.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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° 47.193 en la Ciudad de Buenos Aires, a los

días.....**08 SEP 2010**.....del mes de.....de 2010.

Expediente N° 1-0047-0000-010949-10-4

DISPOSICIÓN N°

5205

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

87

MIRANOVA

LEVONORGESTREL / ETINILESTRADIOL

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Cada gragea de color rosa contiene:

Etinilestradiol micro 20	0,020 mg
Levonorgestrel micro 20	0,100 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, almidón modificado, povidona 25000, estearato de magnesio, azúcar, povidona 700.000, macrogol, carbonato de calcio, talco, glicerol 85%, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y cera montanglicol.

FORMA FARMACÉUTICA

Grageas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción hormonal oral

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona leutinizante) y FSH (hormona 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.

Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc.) como extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc.).

Propiedades farmacocinéticas

Levonorgestrel:

Absorción

Administrado por vía oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de cerca de 2,3 ng/ml se alcanzan aproximadamente 1,3 horas después de una sola toma. La biodisponibilidad del levonorgestrel es prácticamente completa después de la administración oral.

Eliminación

Las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en dos fases de eliminación, caracterizadas por vidas medias de aproximadamente 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. El etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria:biliar de los metabolitos del etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio

Las concentraciones séricas del etinilestradiol aumentan aproximadamente dos veces después de la administración oral diaria de Miranova. De acuerdo con la vida media variable de la fase de eliminación terminal del suero y a la ingestión diaria, los niveles séricos de equilibrio de etinilestradiol se alcanzan aproximadamente después de una semana.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cómo tomar Miranova

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 gragea.

Las grageas deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Se tomará una gragea diaria durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días sin tomar grageas, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia suele dar comienzo 2-3 días después de tomar la última gragea, y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar Miranova

- *Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior).*

Las grageas se empezarán a tomar el 1° día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar del 2° al 5° día, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas.

- *Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC), un anillo vaginal o un parche transdérmico*

La mujer debe empezar a tomar Miranova preferiblemente el día siguiente al de la toma de la última gragea con hormona de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin grageas o al intervalo en el que tomaba grageas sin hormonas de su AOC previo. Si se ha empleado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Miranova preferiblemente el día en que éstos se retiran, pero a más tardar el día en que tendría lugar la siguiente aplicación.

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

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos

estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas.

- *Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre:*

La mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

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

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

Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación del día 21 al 28 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 grageas. 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 alguna gragea

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de una gragea se retrasa **menos de 12 horas**. En tal caso, la mujer debe tomar la gragea en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando las siguientes grageas a las horas habituales.

Si la toma de una gragea se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de grageas se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de grageas por más de 7 días;
2. Es necesario tomar las grageas 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 Semana

La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un condón. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantas más grageas haya olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo usual sin grageas, mayor es el riesgo de un embarazo.

- 2 Semana

La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores a la primera gragea olvidada haya tomado las grageas correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así, o si ha olvidado más de 1 gragea, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

- 3 Semana

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía del siguiente intervalo sin grageas. No obstante, ajustando el esquema de toma de grageas, 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 a la primera gragea olvidada haya tomado todas las grageas 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 la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine el segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma grageas.

2- Se le puede aconsejar que deje de tomar las grageas del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar grageas, incluyendo en este período los días en que olvidó tomar las grageas, y luego continuar con el siguiente envase.

Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de grageas, no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin medicación, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

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

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de la gragea, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de grageas. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de grageas, tomará la gragea o grageas 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 Miranova sin dejar el intervalo usual sin grageas. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta que se acabe el segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. A continuación se deja el intervalo usual de 7 días sin grageas y se reanuda la toma regular de Miranova.

Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, debe acortar el próximo intervalo libre de grageas 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.

- 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.
- 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 (ver: "Uso durante el embarazo y la lactancia").

Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

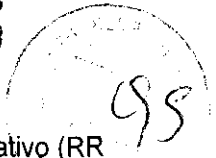
Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC.

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 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.

- 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 otoesclerosis.

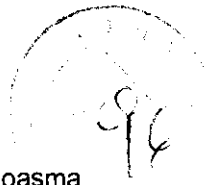
En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

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.

5205



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.

Cada gragea de este medicamento contiene 33 mg de lactosa por gragea. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa, que siguen una dieta exenta de lactosa, deben de tener en cuenta esta cantidad.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, p. ej., si la mujer olvida tomar las grageas, en caso de alteraciones gastrointestinales o si toma medicación concomitante.

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante el intervalo sin grageas. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y forma de administración", es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que falta o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

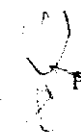
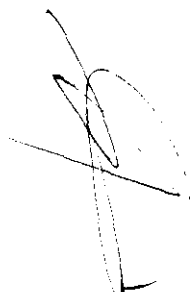
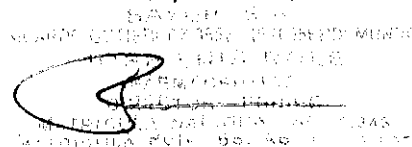
• Interacciones de otros medicamentos sobre Miranova.

Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los AOC pueden producir hemorragia por disrupción 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. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de las grageas del envase de AOC, se empezará el siguiente envase del AOC sin dejar el intervalo usual sin grageas.

Sustancias que disminuyen la eficacia de AOC (inductores enzimáticos y antibióticos):

Inducción enzimática (incremento del metabolismo hepático): Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej.: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina,



rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

También se ha informado que los inhibidores de la proteasa (p.ej., ritonavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH (p.ej., nevirapina), así como las combinaciones de ellos, pueden potencialmente afectar el metabolismo hepático.

Antibióticos (Interferencia con la circulación enterohepática): en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (p. ej.: penicilinas, tetraciclinas).

• **Efectos de los AOC sobre otros medicamentos**

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

Pruebas de laboratorio:

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

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

Uso durante el embarazo y la lactancia

Miranova no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Miranova, deberá interrumpirse su administración. No obstante, estudios epidemiológicos realizados a gran escala no han revelado un riesgo aumentado de defectos de nacimiento en hijos de madres que emplearon AOC antes del embarazo, ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

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.

Uso en pediatría y adolescencia

Miranova está indicado únicamente para después de la menarca.

Uso en geriatría

Miranova no está indicado para su uso en geriatría. Miranova no está indicado para su uso después de la menopausia.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de los efectos del Miranova en mujeres 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, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

EFFECTOS SECUNDARIOS

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	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	

5205 99

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

* 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. Se han reportado los siguientes eventos adversos serios en mujeres que usan AOC, los que se comentan en la sección "Advertencias y precauciones":

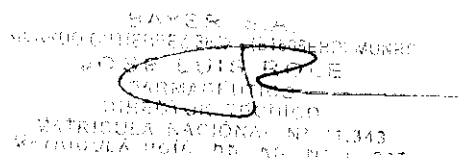
- Trastornos tromboembólicos venosos
- Trastornos tromboembólicos arteriales
- Accidentes cerebrovasculares
- Hipertensión
- Hipertrigliceridemia
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Trastornos de la función hepática
- Cloasma
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- 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 otoesclerosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cáncer de cuello uterino

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC está aumentada de 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. Para más información, ver las secciones "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones".

Sobredosificación

No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación. Los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:



5205 100

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: T.E. (011) 4962-6666.
Hospital A. Posadas: T.E. (011) 4654-6648 / 4658-7777.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN

Envase calendario conteniendo 21 grageas.

CONSERVACIÓN

Consérvese el medicamento en lugar adecuado. Almacenar entre 15 y 30°C
Conservar las grageas en el envase original.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.: 47.193.

Elaborado por:
Schering Gmbh - Weimar Alemania

Importado y comercializado por:
BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro - Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: José Luís Role, Farmacéutico.

versión: CCDS10 Var 3313

Fecha de última revisión:



BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
JOSÉ LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MINISTERIO NACIONAL DE SALUD
LA PLATA, BUENOS AIRES