



*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° **5364**

BUENOS AIRES, **16 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017062-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

(17)



*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° **5364**

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

07



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N°

5364

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NORETISTERONA ESTRADIOL MR PHARMA y nombre/s genérico/s NORETISTERONA+VALERATO DE ESTRADIOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por MR PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

15
ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

2/3



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° **5364**

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

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

0,

ST



*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° **5364**

confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo;
cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-017062-09-7

DISPOSICIÓN N°:

5364

Orsingher

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

AM



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5364

Nombre comercial: NORETISTERONA ESTRADIOL MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: NORETISTERONA+VALERATO DE ESTRADIOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MR PHARMA S.A.: Estados Unidos 5105 El Triángulo,
Malvinas Argentinas –Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: NORETISTERONA ESTRADIOL MR PHARMA .

Clasificación ATC: G03AA05 .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 5.0 MG de ESTRADIOL VALERATO, 50.0 MG de
NORETISTERONA ENANTATO.

Handwritten signature



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 5.0 MG, NORETISTERONA ENANTATO 50.0 MG.

Excipientes: ACEITE DE RICINO 545.43 MG, BENZOATO DE BENCILO 424.17 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO(I) AMBAR, JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO(1) C/TAPA Y EMBOLO ELASTOMÉRICO, AGUJA EN BLISTER AL/PVC INACTÍNICO PELABLE

Presentación: 1, 5 y 100 ampollas conteniendo 1 ml de solución cada una (los últimos dos envases hospitalarios); Jeringa prellenada con 1ml de solución

Contenido por unidad de venta: 1, 5 y 100 ampollas conteniendo 1 ml de solución cada una (los últimos dos envases hospitalarios); Jeringa prellenada con 1ml de solución

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

5364

Orsingher

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

[Handwritten mark]



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

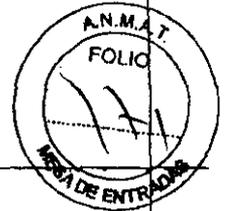
5364

Orsingher

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



5364



PROYECTO DE PROSPECTO

**NORETISTERONA / ESTRADIOL MR PHARMA
VALERATO DE ESTRADIOL 5 mg
ENANTATO DE NORETISTERONA 50 mg
Jeringa prellenada / ampolla
Solución oleosa inyectable para inyección intramuscular**

Venta Bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada jeringa prellenada / ampolla contiene:

Enantato de Noretisterona	50 mg
Valerato de Estradiol	5 mg
Aceite de ricino	545,43 mg
Benzoato de bencilo	424,17

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

Clasificación ATC: G03AA05

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

MR. PHARMA S.A.
Marcos Ariel D. Greppio
Director Técnico
M.N. 12319 - M.F. 10.07

MR. PHARMA S.A.
Sebastian Martinelli
Gerente General



5364



metabólicas no modifica las recomendaciones de uso existentes. La biotransformación del estradiol sigue las mismas vías que la hormona endógena.

Los metabolitos de la NET se excretan en proporciones aproximadamente iguales con la orina y las heces. La excreción de los metabolitos del estradiol ocurre predominantemente por orina. Aproximadamente el 85% de la dosis de ambas sustancias se excreta durante el intervalo de inyección de 28 días.

La administración repetida del medicamento a intervalos de 28 días ocasiona una ligera acumulación de enantato de noretisterona; el estado de equilibrio se alcanza ya después de la tercera inyección.

En lo que concierne a la farmacocinética y la biotransformación, no se espera una interacción del enantato de noretisterona y el valerato de estradiol, ya que es improbable que ocurra una sobrecarga metabólica debido a las bajas tasas de liberación de los principios activos a partir del depósito intramuscular y las resultantes bajas concentraciones plasmáticas de NET y E2.

POSOLOGÍA / DOSIFICACION

Primera inyección se debe administrar como se indica a continuación:

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente: De ser posible, se debe administrar el primer día del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de la hemorragia menstrual. También se puede empezar en los días 2 a 5 del ciclo, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días después de la inyección.

Para sustituir un anticonceptivo oral combinado (AOC): Preferiblemente la mujer debe empezar a usar inmediatamente después de haber tomado tabletas activas del AOC durante por lo menos 7 días o directamente después de la última tableta activa del envase.

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 inyector, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos

M.R. PHARMA S.A.

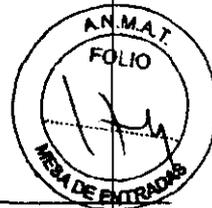
MARCO Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 17339 S.C.P. 14/187

M.R. PHARMA S.A.

Castor Martínez R.O.
Presidenta



5364



casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días después de la inyección.

Tras un aborto en el primer trimestre: La mujer puede empezar en cualquier momento dentro de la primera semana siguiente a un aborto. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre: Para mujeres lactantes, ver "PRECAUCIONES".

La inyección debe aplicarse entre los días 21 y 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre, o con la primera menstruación postparto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días siguientes a la inyección. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio de la utilización, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

La segunda y siguientes inyecciones se deben administrar, independientemente del patrón de ciclo menstrual, en intervalos de 30 ± 3 días, es decir, como mínimo 27 y, como máximo, 33 días.

Si se sobrepasa el intervalo de inyección más allá del máximo de 33 días, no es posible contar a partir de esa fecha con el necesario grado de seguridad anticonceptiva y en consecuencia se le debe aconsejar a la paciente que utilice medidas anticonceptivas adicionales.

Se presentará una hemorragia vaginal una o dos semanas después de la primera inyección. Esto es normal y, si el tratamiento se continúa, los episodios hemorrágicos aparecerán generalmente en intervalos de 30 días. El día de la inyección mensual caerá normalmente dentro del intervalo libre de hemorragia.

Si dentro de los 30 días posteriores a la inyección no se presentase la hemorragia por privación, debe descartarse la presencia de un embarazo mediante un test adecuado.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Avel Di Gregorio
Director Técnico
M.C. 12245 M.P. 10.797

M. RAPHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente



5364



MODO DE ADMINISTRACIÓN

La inyección se deberá aplicar siempre por vía intramuscular profunda (de preferencia en la región glútea y, como alternativa, en el brazo). Las inyecciones se administrarán siempre muy lentamente.

Es aconsejable cubrir a continuación la zona inyectada con un esparadrapo sobre el lugar de la inyección después de la misma para impedir cualquier reflujo de la solución.

CONTRAINDICACIONES

Debido al alto contenido que tiene el producto, tanto de estrógeno como un progestágeno, las precauciones relativas a su empleo son similares a aquellas existentes para los anticonceptivos orales combinados.

No se debe emplear en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación.

Se debe suspender inmediatamente el uso si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

-Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.

-Presencia o antecedentes de pródromos de una trombosis (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).

-Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

-Diabetes mellitus con compromiso vascular.

-La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación.

-Presencia o antecedentes de 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 (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).

-Hemorragia vaginal sin diagnosticar.

-Embarazo conocido o sospecha del mismo.

MR PHARMA S.A.
Marcos Arias
Director General
MEX 12119 - M.F. 02/12

M. R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Pina
Presidente



2364



-Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Observaciones: Antes de iniciar o reanudar el tratamiento es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias, y estos deben repetirse periódicamente.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos inyectables combinados (AIC) no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

No se han identificado estudios epidemiológicos para los anticonceptivos inyectables combinados que investiguen factores de riesgo para ser incluidos en esta sección. Como base para los AIC se debe tener en cuenta la experiencia general obtenida con los anticonceptivos orales combinados (AOC) en relación con las 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 anticonceptivos combinados para cada paciente 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 de los anticonceptivos combinados.

-Trastornos circulatorios: Durante el empleo de 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 anticonceptivo combinado.

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

- Edad.
- Tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Abel Di Gregorio
D.C. 3467
N.N. 12319, M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Rico
Presidente

- Antecedentes familiares positivos (por ejemplo, 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 anticonceptivo hormonal combinado.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Migraña.
- Valvulopatía cardíaca.
- Fibrilación auricular.
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso del AIC (en caso de cirugía programada, la última inyección debe aplicarse al menos con ocho semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.

Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos en usuarias de anticonceptivos orales combinados son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). No existen datos disponibles acerca del uso de AIC en mujeres que sufren de anemia de células falciformes; no obstante, las mujeres con la forma homocigota de la enfermedad pueden tener un riesgo aumentado de trombosis.

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 anticardiopina, 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 anticonceptivos

M.R. PHARMA S.A.

América A.S. Dr. Gregorio
Ingeniero Técnico
C.I. 12139 - M.F. 14.787

M.R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



hormonales.

-No hay consenso en usuarias de anticonceptivos orales combinados sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

-Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AIC (que puede ser el pródrómo de un evento cerebrovascular), puede ser motivo de la suspensión inmediata.

-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 emplean este medicamento y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

-No se han evaluado los efectos del estrógeno y del progestágeno que contiene este medicamento sobre los riesgos de cáncer de mama y ovario.

-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 anticonceptivos orales y pueden presentarse en usuarias de AIC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otesclerosis.

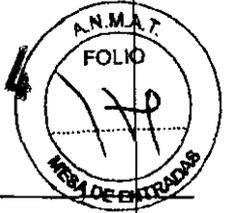
-Teniendo en cuenta que las hormonas esteroideas que contienen los AIC son metabolizadas en el hígado, ellas pueden, en teoría, ocasionar eventos adversos en mujeres cuya función hepática ya se encuentre comprometida. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso del medicamento 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 esteroideas sexuales obliga a suspender la medicación.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
C.I. 12.739 M.F. 14.787

M. R. PHARMA S.A.
Nabastany Martínez Ríos
Presidente



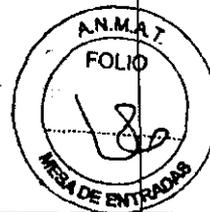
5364



- Las mujeres diabéticas que empleen AIC deben ser observadas cuidadosamente.
- Tumores: Existe poca evidencia empírica que permita una evaluación acerca de los posibles efectos de los anticonceptivos inyectables combinados sobre el riesgo de una neoplasia. Se puede tener cierta certeza general a partir de la experiencia acumulada con los anticonceptivos orales combinados.
- Cáncer cervical: En un estudio epidemiológico realizado con mujeres latinoamericanas no se encontró asociación entre el uso de un anticonceptivo mensual inyectable (que contiene acetofénido de dihidroxiprogesterona y un éster de estradiol) y riesgo de cáncer cervical. No se observó un incremento en el riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales cervicales de tipo escamoso en usuarias de anticonceptivos inyectables en los Estados Unidos de Norteamérica.
- Tumores hepáticos: 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 emplean este medicamento y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.
- Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. Si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usa este medicamento, es prudente que el médico suspenda su empleo para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el empleo de si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.
- La eficacia puede disminuir por ejemplo, en caso de un intervalo prolongado entre las inyecciones (ver "POSOLOGÍA. / DOSIFICACION") o si la mujer toma medicación concomitante (ver "PRECAUCIONES").

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Aricó Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12349 M.P. 14187

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente



Todos los anticonceptivos hormonales 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 tres ciclos.

-Se ha observado una frecuencia baja de hemorragias irregulares (< 8%) y amenorrea (< 3 %) y una baja tasa de suspensión (5.1%) debido a hemorragias irregulares. Después de la primera inyección se observó una reducción en la duración del ciclo (11-15 días).

-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.

-No se han observado efectos inhibitorios a largo plazo sobre el eje hipófisis-ovario en mujeres que utilizaron este producto por espacio de 2-3 años.

ADVERTENCIAS

No se han identificado estudios epidemiológicos para los anticonceptivos inyectables combinados (AIC) que investiguen factores de riesgo para ser incluidos en esta sección. Como base para los AIC se debe tener en cuenta la experiencia general obtenida con los AOC en relación con las advertencias y precauciones especiales de empleo. Ver "PRECAUCIONES".

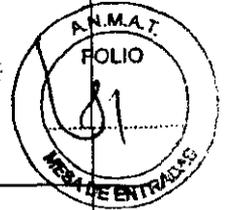
Examen / consulta médica: Antes de iniciar o reanudar el tratamiento es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, guiado por las Contraindicaciones y las Precauciones, y estos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (por ejemplo, un ataque isquémico transitorio) o factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AIC. 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.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Abel Di Gregorio
Médico Titular
C.P. 10.187

M.R. PHARMA S.A.

Gabriela Martínez Ríos
Presidenta



Se debe advertir a las mujeres que los AIC no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros 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.

Interacciones debidas al empleo de otras sustancias / medicamentos

Las interacciones entre los AIC y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla anticonceptiva.

Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

La circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos (por ejemplo, penicilinas, tetraciclinas).

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera, además de los anticonceptivos hormonales o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el periodo 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.

M.R. PHARMA S.A.

Abel Di Gregorio
Ingeniero Técnico
119 - M.F. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



5364



Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, es posible que se observen alteraciones de las concentraciones plasmáticas y tisulares de estos agentes (por ejemplo, ciclosporina). Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Interacciones entre la droga y pruebas de laboratorio

Ver "Pruebas de laboratorio".

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

Para estimar el riesgo en humanos se realizaron estudios de toxicidad animal con ambos componentes del preparado, valerato de estradiol y enantato de noretisterona.

El 17 β -estradiol y la noretisterona se liberan a partir del valerato de estradiol y el enantato de noretisterona respectivamente, por hidrólisis de los ésteres. Por lo tanto, los estudios realizados con estradiol, noretisterona y acetato de noretisterona, el cual también es un éster hidrolizable, también pueden ser empleados para evaluar el perfil toxicológico del preparado.

Durante los estudios de tolerancia sistémica después de la administración repetida de valerato de estradiol a ratas (40 días - 90 semanas) y perros (52-65 semanas), y de enantato de noretisterona a ratones (78 semanas), ratas (2 años), perros (9 meses - 7 años) y monos (3 meses - 10 años), no se observaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado para los humanos.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
C.I.N. 12119 / M.P. 14787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



5360



Los estudios a largo plazo en animales no indicaron un potencial tumorigeno en caso de uso terapéutico del medicamento en humanos.

Se realizó el test de Ames con estradiol, noretisterona, enantato de noretisterona y acetato de noretisterona y la noretisterona también se investigó con el test UDS. Estos estudios no arrojaron indicios de un potencial mutagénico o genotóxico de los compuestos.

Estudios de embriotoxicidad y teratogenicidad del valerato de estradiol en ratas, conejos y monos no evidenciaron un riesgo de efectos adversos en humanos después del uso inadvertido durante el embarazo.

Si bien no se observó actividad teratogénica generalizada después de la administración de enantato de noretisterona a ratas, conejos y monos, la administración de altas dosis de enantato de noretisterona o acetato de noretisterona durante el periodo de desarrollo fetal de los genitales externos ocasionó signos de virilización de fetos femeninos (en ratas y monos).

La evaluación de la tolerancia local de la base oleosa de la formulación en conejos mostró un ligero potencial irritante del vehículo.

Trabajo de parto y alumbramiento

La seguridad y eficacia no ha sido establecida.

Excreción de los principios activos y/ o sus metabolitos en la leche materna

La lactancia puede resultar afectada por los anticonceptivos hormonales, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición.

La información disponible acerca de los efectos de los AIC sobre la cantidad y la calidad de la leche materna o acerca de la duración de la lactancia, es insuficiente.

No se obtuvo evidencia acerca de la influencia sobre la producción de prolactina o leche materna. No obstante, en general no se recomienda el empleo de AIC hasta después de 6 meses después del parto o 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.

M.R. PHARMA S.A.
Wenceslao Del Z. Gregorio
Director Técnico
N. 12339 - MCP 14.781

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente



5364

**Empleo en pediatría**

La seguridad y eficacia no ha sido establecida.

Empleo en geriatría

La seguridad y eficacia no ha sido establecida.

Empleo en insuficiencia hepática y renal

Teniendo en cuenta que las hormonas esteroides que contienen los AIC son metabolizadas en el hígado, ellas pueden en teoría ocasionar eventos adversos en mujeres cuya función hepática ya se encuentre comprometida. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso 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 el tratamiento.

Otros

Aunque los AIC 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. No obstante, las mujeres diabéticas que empleen AIC deben ser observadas cuidadosamente.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de anticonceptivos hormonales combinados, se citan en la sección: CONTRAINDICACIONES -Observaciones y ADVERTENCIAS.

Otros efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de anticonceptivos hormonales pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son: intolerancia a los lentes de contacto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hipersensibilidad, retención de líquidos, aumento de peso, disminución de peso, cefalea, migraña, aumento o disminución de la libido, estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo; mama: hipersensibilidad, dolor, hipertrofia y secreción; secreción vaginal; erupción, urticaria, eritema nodoso, eritema multiforme, reacciones en el sitio de

M.R. PHARMA S.A.

Marcela Ardel Di Gregorio
Directora Técnica
C.I. 12310 - M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



5357



inyección.

Las reacciones de corta duración (necesidad de toser, accesos de tos, dificultad respiratoria) que se presentan en casos aislados durante o inmediatamente después de la inyección de soluciones oleosas pueden evitarse, como se ha comprobado, inyectando muy lentamente la solución.

SOBREDOSIFICACIÓN

La presentación de un envase con inyección de aplicación única y la administración por parte de un profesional de la salud reducen el riesgo de una sobredosis.

No se han reportado informes de efectos adversos serios con una sobredosis de anticonceptivos combinados.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

PRESENTACIONES

Noretisterona / Estradiol MR Pharma: jeringa prellenada conteniendo 1 ml de solución

Noretisterona / Estradiol MR Pharma: 1, 5, 100 ampollas conteniendo 1 ml de solución cada una (los últimos dos envases hospitalarios)

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

M.R. PHARMA S.A.

Miguel Ángel Di Gregorio
Gerente Técnico
M.N. 12339 - M.P. 14.187

M. R. PHARMA S.A.

Abastian Martinez Rios
Presidente



5364



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio

M.R.Pharma S.A – Estados Unidos 5105- (B1167JHM) – El Triangulo, Malvinas
Argentinas –Buenos Aires- Argentina.

Tel.: (3327)-445858

Revisión: 09-2009

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12315 M.A.R. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



5364



PROYECTO DE ROTULO

NORETISTERONA / ESTRADIOL MR PHARMA

VALERATO DE ESTRADIOL 5 mg
ENANTATO DE NORETISTERONA 50 mg
Jeringa prellenada 1ml
Solución oleosa inyectable

Venta Bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada jeringa prellenada contiene:

Enantato de Noretisterona	50 mg
Valerato de Estradiol	5 mg
Aceite de ricino	545,43 mg
Benzoato de bencilo	424,17 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Vía Intramuscular (IM)

Contenido: Envase conteniendo una Jeringa prellenada con la solución oleosa inyectable y un prospecto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

M.R. PHARMA S.A.

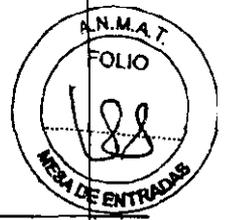
Marcelo A. ...
Director Técnico
M.P. 12339 M.P. 12387

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian ...
President



5364



CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio

M.R.Pharma S.A – Estados Unidos 5105- (B1167JHM) – El Triangulo, Malvinas

Argentinas –Buenos Aires- Argentina.

Tel.: (03327)-445858

M.R. PHARMA S.A.

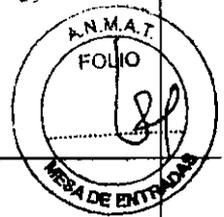
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
Tel: (03327) 445858

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



5 2 0 4



PROYECTO DE ROTULO

NORETISTERONA / ESTRADIOL MR PHARMA

**VALERATO DE ESTRADIOL 5 mg
ENANTATO DE NORETISTERONA 50 mg
Ampolla 1ml
Solución oleosa inyectable**

Venta Bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ampolla contiene:

Enantato de Noretisterona	50 mg
Valerato de Estradiol	5 mg
Aceite de ricino	545,43 mg
Benzoato de bencilo	424,17 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Vía Intramuscular (IM)

Contenido: Envase conteniendo 1, 50 ó 100 ampollas con la solución oleosa inyectable y un prospecto (los últimos dos envases hospitalarios)

Lote:

Fecha de vencimiento:

M.R. PHARMA S.A.

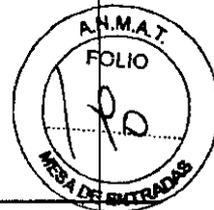
Marcelo Andrés Di Gregorio
- Director Técnico -
M.N. 1039 M.P. 14.07

M.R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez, P.
- President -



536



CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio

M.R.Pharma S.A – Estados Unidos 5105- (B1167JHM) – El Triangulo, Malvinas
Argentinas –Buenos Aires- Argentina.

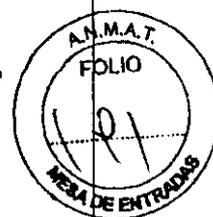
Tel.: (03327)-445858

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
C.P. 14.797

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rio
Presidente



5364



PROYECTO DE ETIQUETA

NORETISTERONA / ESTRADIOL MR PHARMA

**VALERATO DE ESTRADIOL 5 mg
ENANTATO DE NORETISTERONA 50 mg
Solución oleosa inyectable**

Venta Bajo receta

Industria Argentina

Cada jeringa prellenada contiene:

Enantato de Noretisterona 50,0mg
Valerato de Estradiol 5,0 mg
Excipientes cs

Lote:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

Certificado N° XX.XXX

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio

M.R.Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12449 M.P. 14.787

M.R. PHARMA S.A.
Augusto Martínez Ríos
Subgerente



3364



PROYECTO DE ETIQUETA

NORETISTERONA / ESTRADIOL MR PHARMA

**VALERATO DE ESTRADIOL 5 mg
ENANTATO DE NORETISTERONA 50 mg
Solución oleosa inyectable**

Venta Bajo receta

Industria Argentina

Cada ampolla contiene:

Enantato de Noretisterona 50,0mg
Valerato de Estradiol 5,0 mg
Excipientes cs

Lote:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

Certificado N° XX.XXX

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio

M.R.Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
CEN 1270 MR 14.87

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-017062-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **5364** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NORETISTERONA ESTRADIOL MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: NORETISTERONA + VALERATO DE ESTRADIOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MR PHARMA S.A.: Estados Unidos 5105 El Triángulo, Malvinas Argentinas –Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: NORETISTERONA ESTRADIOL MR PHARMA .

Clasificación ATC: G03AA05 .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPCION HORMONAL

Concentración/es: 5.0 MG de ESTRADIOL VALERATO, 50.0 MG de NORETISTERONA



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ENANTATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 5.0 MG, NORETISTERONA ENANTATO 50.0 MG.

Excipientes: ACEITE DE RICINO 545.43 MG, BENZOATO DE BENCILO 424.17 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO(I) AMBAR, JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO(1) C/TAPA Y EMBOLO ELASTOMÉRICO, AGUJA EN BLISTER AL/PVC INACTÍNICO PELABLE

Presentación: 1, 5 y 100 ampollas conteniendo 1 ml de solución cada una (los últimos dos envases hospitalarios); Jeringa prellenada con 1ml de solución

Contenido por unidad de venta: 1, 5 y 100 ampollas conteniendo 1 ml de solución cada una (los últimos dos envases hospitalarios); Jeringa prellenada con 1ml de solución

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado N° 55798, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 SEP 2010, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5364

Dr. Otto A. Orsinger
**DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**