



*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° **5 4 4 3**

BUENOS AIRES, **1 6 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011489-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MINESSE / GESTODENO - ETINILESTRADIOL, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GESTODENO 0,060 mg - ETINILESTRADIOL 0,015 mg, aprobada por el Certificado N° 48537.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92 y las Disposiciones ANMAT N° 5904/96 y 2349/97.

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 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

87



*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° 5 4 4 3

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y N° 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 MINESSE / GESTODENO - ETINILESTRADIOL, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GESTODENO 0,060 mg - ETINILESTRADIOL 0,015 mg, aprobada por Certificado N° 48537 y Disposición N° 1120/00, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan de fojas 102 a 161.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1120/00 los prospectos autorizados, por las fojas 102 a 121 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° 48537 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión

07
-



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°

5 4 4 3

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° 1-0047-0000-011489-10-1.

DISPOSICION N° 5 4 4 3

ca

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-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° **5443** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48537 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WYETH S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial / Genérico / s: MINESSE / GESTODENO - ETINILESTRADIOL, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GESTODENO 0,060 mg - ETINILESTRADIOL 0,015 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1120/00.

Tramitado por Expediente N° 1-47-9386-99-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de la Disposición N° 5946/06	Prospectos de fojas 102 a 161. Se desglosan fojas 102 a 121.

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 WYETH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48537 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **16 SEP 2010**, del mes de de

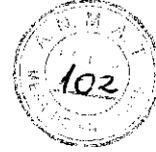
Expediente N° 1-0047-0000-011489-10-1.

DISPOSICIÓN N° **5443**

ca

DR. OTTO A. ORSINGER
 SUB-INTERVENTOR
 A. N. M. A. T.

5443

**Proyecto de Prospecto****Minesse®****Gestodeno y Etinilestradiol**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA IRLANDESA

FORMULA*24 comprimidos recubiertos activos amarillos conteniendo cada uno:*

Gestodeno 0,060 mg. Etinilestradiol 0,015 mg. Lactosa, celulosa microcristalina, Opadry amarillo, polacrilina potásica, estearato de magnesio, polietilenglicol, cera E, c.s.

4 comprimidos recubiertos inactivos blancos conteniendo cada uno:

Lactosa, celulosa microcristalina, Opadry blanco, polacrilina potásica, estearato de magnesio, polietilenglicol, cera E, c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Anovulatorio.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

ACCION FARMACOLOGICA

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

5443



FARMACOCINETICA

Absorción

Etinilestradiol: El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente del 40-60 %. La concentración plasmática máxima se alcanza en una o dos horas y es de alrededor de 30-45 pg/ml.

Gestodeno: El gestodeno se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, su biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 99 %. La concentración plasmática máxima se alcanza en una o dos horas y es de alrededor de 2-6 mg/ml.

Distribución

Etinilestradiol: Se liga en un alto porcentaje a la albúmina (aproximadamente 98 %) e induce un aumento de la concentración plasmática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). El estado estable se alcanza durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento cuando los niveles séricos de la droga son superiores en aproximadamente el 20 % en comparación con los niveles que alcanzaron con una dosis única. El volumen aparente de distribución es de 5 - 18 l/kg.

Gestodeno: Se liga fundamentalmente a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) entre un 50 y un 70 %, y en menor medida a la albúmina. Sólo un 1 a un 2 % del total de la concentración de la droga se encuentra presente como esteroide libre, el incremento de la SHBG inducido por el etinilestradiol origina un incremento de la fracción SHBG unida, y una disminución de la fracción unida a la albúmina, esto último debido a un incremento del triple en los niveles de SHBG, cuando se coadministra gestodeno y etinilestradiol. El volumen aparente de distribución es 0.7 - 1.4 l/kg. El estado estable se alcanza en la segunda mitad del ciclo de tratamiento cuando los niveles séricos de la droga se triplican o cuadruplican.

Metabolismo

Etinilestradiol: Está sujeto a conjugación presistémica (en intestino delgado- hígado) y circulación enterohepática. La reacción oxidativa más importante es la 2-hidroxilación por el citocromo P₄₅₀ formándose una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados que se encuentran como metabolitos libres y como conjugados con glucurónido y sulfato. La tasa sérica metabólica de depuración es de 5 - 13 ml/min./kg.

Gestodeno: Es completamente metabolizado por reducción del grupo 3-ceto y de la doble ligadura A-4 y por un número de hidroxilaciones sucesivas. La tasa sérica metabólica promedio de depuración es de 0.8 - 1.0 ml/min./kg. Cuando se coadministró con etinilestradiol, no hubo evidencias que el gestodeno tuviera algún efecto significativo sobre la farmacocinética del etinilestradiol.

5443



Eliminación

Etinilestradio: Los niveles séricos disminuyen en dos fases. La vida media final es de aproximadamente 16 - 18 horas. Los metabolitos se excretan en mayor proporción en las heces que en la orina. La vida media de excreción es de alrededor de un día.

Gestodeno: Los niveles séricos disminuyen en dos fases. La vida media final es de aproximadamente 17 - 20 horas. Los metabolitos se excretan en mayor proporción en la orina que en las heces. La vida media de excreción es de alrededor de un día.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

No iniciar o continuar con el uso de Minesse si usted está embarazada o sospecha estarlo.

Los comprimidos deben ser tomados tal como se indica en el envase todos los días en el mismo horario. **Debe tomarse un comprimido activo todos los días durante 24 días consecutivos seguidos de 4 días de comprimidos inactivos (placebo).** El segundo ciclo y los ciclos sucesivos comenzarán al día siguiente de haber finalizado el último comprimido del estuche (al finalizar la toma del último comprimido recubierto blanco inactivo), es decir, sin dejar transcurrir días libres de comprimidos. Cada nuevo ciclo con Minesse comenzará el mismo día de la semana y seguirá el mismo esquema de tratamiento detallado para el primer ciclo. El sangrado habitualmente comienza al segundo o tercer día posterior a la toma del último comprimido activo (amarillo), y puede no haber finalizado hasta antes de haber comenzado el próximo envase.

Cómo comenzar con Minesse

a. Cuando no ha sido utilizado un método anticonceptivo hormonal (en el pasado ciclo):

El primer comprimido debe tomarse en el primer día del ciclo menstrual (el primer día del ciclo se considera el primer día del sangrado). Si se comienza entre los días 2° al 7°, durante los primeros siete días del primer ciclo se deberá utilizar además un método anticonceptivo de tipo mecánico (preservativo, espermicida, diafragma, etc.).

b. Cuando se cambia de otro anticonceptivo oral combinado:

Debe hacerlo preferentemente al día siguiente del último comprimido activo del envase del anticonceptivo oral combinado anterior, o como máximo al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos inactivos del anticonceptivo oral combinado anterior.

c. Cuando se cambia de un método anticonceptivo que sólo contenga un progestágeno (minipíldora, inyección, implante, **dispositivo intrauterino**):

Minipíldora: se podrá comenzar a utilizar Minesse al día siguiente de haber discontinuado el producto anterior.

Implante: se comenzará a utilizar Minesse el mismo día de la remoción del implante.

5443



Inyectable: se comenzará con Minesse el día que debiera aplicarse la próxima inyección.

Dispositivo intrauterino: se comenzará con Minesse el mismo día de la remoción del DIU

Las usuarias deberán utilizar en todas estas situaciones un método anticonceptivo de tipo mecánico (preservativo, espermicida, diafragma, etc.) durante los primeros siete días de la toma de los comprimidos de Minesse.

d. Luego de un aborto espontáneo del primer trimestre:

Se comenzará a tomar Minesse inmediatamente. No son necesarias otras medidas adicionales anticonceptivas.

e. Posterior al parto:

Debido a que el período de post-parto inmediato está asociado con el riesgo de tromboembolismo, los anticonceptivos orales combinados deben comenzarse no antes de los 28 días posteriores al parto en mujeres que no estén amantando o posterior a un aborto espontáneo del segundo trimestre. Se deberá utilizar un método anticonceptivo mecánico adicional (preservativo, espermicida, diafragma, etc.) durante los primeros siete días. Previo al inicio de la toma de los anticonceptivos orales combinados, debe excluirse un embarazo, o bien esperar por el primer período menstrual (Ver Advertencias, tromboembolismo y embarazo o lactancia).

Omisión de comprimidos

La protección anticonceptiva de Minesse se reduce cuando se omite la toma de un comprimido activo, especialmente cuando esta omisión extiende el intervalo de comprimidos inactivos.

Transcurridas menos de 12 horas del olvido, el comprimido debe ser tomado tan rápido como lo recuerde. Los comprimidos siguientes deberán ser tomados en el horario habitual.

Transcurridas más de 12 horas del olvido si se omitió la toma de un comprimido activo, o se omitió **la toma de 2 o más** comprimidos activos se reducirá la protección anticonceptiva. El último comprimido omitido deberá tomarse tan pronto como se recuerde aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día. Luego se continuará con el régimen habitual protegiéndose simultáneamente con un método anticonceptivo no hormonal (espermicida, preservativo, etc.) durante los siguientes 7 días. Si los 7 días que se requiere un método anticonceptivo no hormonal exceden la toma del último comprimido activo del envase en uso se descartarán todos los comprimidos inactivos de ese envase y se comenzará con un nuevo envase al día siguiente de haber tomado el último comprimido activo. Esto evita la interrupción prolongada de la toma de comprimidos activos que puede aumentar el riesgo de que se produzca ovulación. Es improbable que se produzca sangrado por supresión hasta el intervalo de comprimidos inactivos del segundo envase, pero podrá presentarse goteo o sangrado durante los días en que se toman los comprimidos activos del segundo envase. Si no hubiera presencia de sangrado por supresión al finalizar el

5 4 4 3



segundo envase, deberá excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con el régimen prescripto.

Las usuarias que comenzaron a tomar Minesse el día 1º (inicio) del envase y omitieran 2 comprimidos activos consecutivos de un envase durante la 3ra. semana u omitieran 3 o más comprimidos activos consecutivos de un envase durante las semanas 1ra. a 3ra., deberán tirar el resto del envase que estén utilizando e iniciar un nuevo envase ese mismo día tomando los comprimidos activos (amarillos) correspondientes a los primeros 7 días. Luego deberán descartar este envase y comenzar otro nuevo al día siguiente hasta finalizarlos. Además deberán protegerse con un método anticonceptivo alternativo (preservativo, espermicida, etc.) durante los 7 posteriores a la omisión de comprimidos activos (amarillos). Es probable que no se presente sangrado hasta la finalización del último envase. Si no se produjera sangrado por supresión al finalizar el último envase, deberá excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con un nuevo envase. Los errores en la toma de los comprimidos inactivos (blancos) durante la cuarta semana, pueden ser ignorados, siempre que el primer comprimido activo (amarillo) del próximo envase sea comenzado en el día adecuado.

Advertencia en caso de vómitos y/o diarreas

La aparición de trastornos digestivos dentro de las cuatro horas posteriores a la toma del comprimido, tales como vómitos o diarrea intensa, puede originar una ineficacia transitoria del método **por absorción incompleta de los comprimidos. En estos casos de deberán tomar tantos comprimidos como fueran necesarios de un blíster de apoyo.**

Si estos episodios se repitieran, se debería usar un método anticonceptivo alternativo (preservativo, espermicida, etc.) hasta el comienzo de un nuevo envase.

CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos orales combinados no deben ser utilizados por mujeres que se encontraran bajo las siguientes condiciones:

Presencia o antecedentes de trombosis venosa profunda

Presencia o antecedentes de tromboembolia

Enfermedad coronaria o cerebrovascular

Valvulopatías trombógenas

Trombofilia hereditaria o adquirida

Cefalea con síntomas neurológicos focales, tales como aura

Diabetes con compromiso vascular

Hipertensión no controlada

Carcinoma de mama diagnosticado o sospechado, o neoplasia estrogénica dependiente diagnosticada o sospechada

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

5443



Carcinomas o adenomas hepáticos, o enfermedad hepática activa hasta que no se haya normalizado la función hepática

Sangrado vaginal no diagnosticado

Embarazo conocido o sospechado

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de Minesse

ADVERTENCIAS

El hábito de fumar aumenta el riesgo de reacciones adversas serias cardiovasculares en las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Este riesgo se incrementa con la edad y la cantidad de cigarrillos (**en estudios de epidemiología, el fumar 15 o más cigarrillos por día se vio asociado a un riesgo significativamente aumentado**) y es mayor en mujeres mayores de 35 años.

Se debe advertir a las usuarias de anticonceptivos orales combinados que no deben fumar.

1.- Tromboembolismo y trombosis arterial y venosa

El empleo de anticonceptivos orales combinados está asociado con un mayor riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos arteriales y venosos. Al minimizar la exposición a estrógenos y progestágenos se cumple con los buenos principios de la terapéutica. Para cualquier combinación particular con estrógenos y progestágenos, el régimen de dosificación prescripto debe ser aquel que contenga la menor cantidad de estrógenos y progestágenos que sea compatible con un bajo porcentaje de falla y necesidades particulares de cada usuaria. Aquellas usuarias que utilizan por primera vez anticonceptivos orales combinados, deben comenzar con preparaciones que contengan menos de 50 mcg de estrógeno.

Tromboembolismo y trombosis venosa

El empleo de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos venosos. Los eventos adversos informados incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Para información acerca de trombosis vascular retinal, ver la sección de "Reacciones adversas, trastornos de la visión".

El riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos es mayor con el empleo de anticonceptivos orales combinados que sin ellos. El riesgo es mayor durante el primer año de empleo de anticonceptivos orales combinados. Este aumento del riesgo es inferior al riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos asociado con el embarazo, estimado en 60 casos por 100.000 mujeres-años de uso. La tromboembolia venosa es fatal en el 1 - 2 % de los casos.

Se ha demostrado en distintos estudios epidemiológicos que las mujeres que emplean anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, en su mayoría dosis de 30 µg, y un progestágeno tal como el gestodeno presentan un mayor riesgo de

5443



manifestar eventos tromboembólicos y trombóticos venosos que las mujeres que emplean anticonceptivos orales combinados con menos de 50 µg de etinilestradiol y el progestágeno levonorgestrel. Los resultados de algunos estudios adicionales no han demostrado este aumento del riesgo.

No se dispone de datos sobre el riesgo comparativo de eventos tromboembólicos y trombóticos venosos con anticonceptivos orales combinados de gestodeno con 15µg de etinilestradiol (como por ejemplo Minesse).

Se ha estimado que el riesgo relativo global de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos oscila entre 1,5 y 2 con anticonceptivos orales combinados que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno en comparación con aquellos que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y levonorgestrel. La incidencia de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos con anticonceptivos orales combinados de levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es de aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años de empleo. Con anticonceptivos orales combinados que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno, la incidencia es de aproximadamente 30 - 40 casos por 100.000 mujeres-años de empleo, o sea, 10 - 20 casos por más de 100.000mujeres-años de uso.

Deberá considerarse esta información al recetar este tipo de anticonceptivos orales combinados y al brindar orientación en la selección del método anticonceptivo.

Debido a que el riesgo aumenta más en mujeres con predisposición a episodios tromboembólicos y trombosis venosa, se recomienda precaución cuando se prescriban anticonceptivos orales combinados a usuarias con los siguientes factores de riesgo:

- obesidad
- cirugías o traumatismos asociados con un mayor riesgo de trombosis
- parto reciente o aborto espontáneo en el segundo trimestre
- inmovilización prolongada
- mayor edad

El riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas post-operatorias es 2 a 4 veces mayor en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados. El riesgo relativo de flebotrombosis en mujeres con factores predisponentes es el doble que el que presentan las mujeres sin estos factores. Si fuera posible los anticonceptivos orales combinados deberán suspenderse:

- cuatro semanas antes y hasta dos semanas posteriores a la movilización total del paciente.
- durante períodos de inmovilización prolongada.

Dado que el período de post-parto inmediato se encuentra asociado con un mayor riesgo de tromboembolia, no se debe comenzar a tomar anticonceptivos orales



combinados hasta 28 días después del parto o aborto espontáneo en el segundo trimestre.

Tromboembolismo y trombosis arterial

El empleo de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos arteriales. Los eventos adversos informados incluyen infarto de miocardio y episodios cerebrovasculares (accidente isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio).

Para información acerca de trombosis vascular retinal, ver la sección de "Reacciones adversas, trastornos de la visión".

El riesgo de eventos adversos tromboembólicos y trombóticos arteriales aumenta más en mujeres con factores de riesgo subyacentes. Se recomienda precaución cuando se prescriban anticonceptivos orales combinados a mujeres con factores de riesgo predisponentes para episodios tromboembólicos y trombóticos arteriales tales como:

- fumadoras
- hipertensión
- hiperlipidemia
- obesidad
- mayor edad

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados que padezcan de migraña (especialmente migraña con aura) pueden estar más expuestas a un mayor riesgo de ataques.

2.- Carcinoma de órganos reproductivos

El factor de riesgo más importante de cáncer cervical es la infección persistente por papiloma virus humano.

Algunos estudios han asociado la utilización de anticonceptivos orales combinados en algunas poblaciones de mujeres con un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo. Sin embargo la controversia continúa con respecto al valor de tales hallazgos, los cuales pueden atribuirse a diferencias en la conducta sexual entre otros factores. En caso de hemorragia genital anormal no diagnosticada se indicarán medidas diagnósticas adecuadas.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que existe un leve incremento del riesgo relativo (RR = 1.24) de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están utilizando anticonceptivos orales combinados comparado con las no usuarias. El incremento del riesgo gradualmente desaparece durante el curso de los 10 años posteriores al abandono del uso de anticonceptivos orales combinados. Estos estudios no demostraron evidencia de causalidad.

El patrón observado del riesgo de cáncer de mama diagnosticado pudo ser debido a la temprana detección del cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, los efectos biológicos de los anticonceptivos orales combinados o la

5443



combinación de ambos. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres por debajo de los 40 años de edad, el aumento del riesgo en usuarias regulares y recientes de anticonceptivos orales combinados, es pequeño.

El cáncer de mama en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados, tiende a ser clínicamente menos avanzado que aquel que se produce en las que no los utilizan.

3.- Neoplasia hepática/Enfermedad hepática

Se han comunicado casos muy raros de aparición de adenomas hepáticos con el uso de anticonceptivos orales combinados, y menos frecuentes aún con carcinoma hepatocelular. El riesgo parece aumentar con la duración de empleo de anticonceptivos orales combinados. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal. Las mujeres con antecedentes de colestasis asociada con el uso de anticonceptivos orales combinados o aquellas con colestasis durante el embarazo suelen ser más propensas a esta afección con el empleo de anticonceptivos orales combinados. Si estas pacientes toman anticonceptivos orales combinados deberán ser sometidas a un riguroso control, y en caso de recurrencia de ictericia colestática deberá suspenderse el anticonceptivo oral combinado.

Ha sido reportada la lesión hepática por el uso de anticonceptivos orales combinados. El diagnóstico temprano de la injuria hepática puede disminuir la severidad de la injuria hepática al discontinuar el uso de la droga. Cuando se diagnostique el daño hepático las pacientes deben dejar de usar anticonceptivos orales combinados, utilizar un método no hormonal para prevenir el embarazo y consultar a su médico.

Cuando se presenten disturbios agudos o crónicos de la función hepática se necesitará discontinuar el uso de anticonceptivos orales combinados, hasta que la función hepática se normalice.

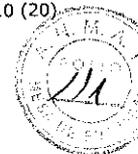
4.- Lesiones oculares

Se han comunicado casos de trombosis vascular retiniana durante el uso de anticonceptivos orales. La aparición de pérdida de la visión parcial o completa, la aparición de proptosis o diplopía, papiledema o lesiones retinianas vasculares, motivará la discontinuación de los anticonceptivos orales combinados y la inmediata evaluación de la causa.

5.- Efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos

Se ha comunicado intolerancia a la glucosa en usuarias de anticonceptivos orales combinados. Debido a esto las usuarias con tolerancia reducida a la glucosa o diabéticas deben ser observadas detenidamente mientras tomen anticonceptivos orales combinados. En pacientes que reciben preparados con estrógenos se han observado elevaciones significativas de los triglicéridos plasmáticos que pueden dar origen a una pancreatitis.

5 4 4 3



Una pequeña proporción de mujeres pueden padecer una persistente hipertrigliceridemia mientras estén utilizando anticonceptivos orales combinados. Los estrógenos aumentan las lipoproteínas séricas de alta densidad (HDL) mientras que con muchos progestágenos se ha informado una disminución de estas lipoproteínas. Algunos progestágenos pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por lo tanto dificultar el control de las hiperlipidemias. El efecto neto de la utilización de un anticonceptivo oral combinado depende tanto del equilibrio alcanzado entre las dosis de estrógenos y progestágenos como de la naturaleza y dosis absoluta de progestágenos empleados en el anticonceptivo. Deberá considerarse la proporción de ambas hormonas en la elección de un anticonceptivo oral combinado.

Se aconseja un control cercano en aquellas mujeres tratadas por hiperlipidemia que decidan emplear un anticonceptivo oral combinado.

6.- Elevación de la presión sanguínea

Se ha comunicado un aumento en la presión sanguínea en aquellas usuarias que toman anticonceptivos orales combinados.

A aquellas mujeres con historia de hipertensión, hipertensión relacionada a diversas enfermedades y enfermedad renal se les deberá aconsejar utilizar otro método de anticoncepción. Si las usuarias con hipertensión eligen utilizar anticonceptivos orales combinados deberán ser controladas cuidadosamente y si se observara una significativa elevación de la presión sanguínea, los anticonceptivos orales combinados deberán ser discontinuados. La mayoría de las mujeres con presión arterial elevada en esas circunstancias, retornan a los valores normales luego de suspender los anticonceptivos orales combinados, no habiéndose hallado posteriormente diferencia en la aparición de hipertensión entre las usuarias y las no usuarias.

El uso de anticonceptivos orales combinados está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada.

7.- Migraña/Cefalea

La aparición o exacerbación de migraña, o el desarrollo de cefalea con un nuevo patrón de recurrencia, persistencia o severidad requieren la discontinuación de los anticonceptivos orales combinados y la evaluación de la causa.

8.- Irregularidades en el sangrado

Durante los primeros tres meses de uso de anticonceptivos orales combinados las usuarias pueden experimentar pérdidas y/o goteo. El tipo y la dosis de progestágeno pueden ser importantes. Deben ser consideradas causas no hormonales y tomarse medidas diagnósticas adecuadas para descartar malignidad y embarazo. Si ambas situaciones han sido excluidas se continuará usando el mismo anticonceptivo oral combinado, o se cambiará por otra formulación que pueda resolver el problema.

En algunas mujeres el sangrado puede no ocurrir dentro del intervalo de los cuatro días de los comprimidos inactivos (blancos). Si el anticonceptivo oral combinado no fue tomado de acuerdo a las indicaciones, o si se produjeran dos períodos consecutivos sin sangrado el anticonceptivo oral combinado debe ser discontinuado y

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA - APODERADA

deberá ser utilizado un método anticonceptivo no hormonal (espermicida, preservativo, etc.) hasta descartarse un potencial embarazo.

En algunas mujeres se puede producir amenorrea posterior a la toma de los comprimidos (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente si tales condiciones eran preexistentes.

9.- Inmunidad – Angioedema

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

PRECAUCIONES

1. Examen físico y seguimiento

Previa a la toma de anticonceptivos orales combinados debe realizarse una historia clínica completa tanto personal como familiar, así como un examen médico. Este examen deberá ser repetido **al menos una vez al año** durante el uso de anticonceptivos orales combinados. Deberá incluir especialmente presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos incluyendo citología cervical y otros exámenes de laboratorio. **El primer control debe realizarse a los tres meses de comenzada la toma.**

Se les aclarará a las usuarias que este producto no protege contra la infección por HIV u otras enfermedades de transmisión sexual.

2. Alteraciones lipídicas

Ver advertencias.

3. Función hepática

La insuficiencia hepática aguda ó crónica puede determinar la discontinuación de anticonceptivos orales combinados hasta que la función hepática retorne a la normal.

Las hormonas esteroides son pobremente metabolizadas en usuarias con insuficiencia en la función hepática.

4. Desórdenes emocionales

Los anticonceptivos orales combinados pueden favorecer la aparición de episodios depresivos en algunas usuarias. Deberá suspenderse la medicación y usar un método alternativo de anticoncepción en procura de determinar si los síntomas están relacionados con la utilización de estas drogas. Mujeres con historia de depresión deben ser observadas cuidadosamente, y la droga discontinuada si la depresión reapareciera.

5. Otras

La absorción de la droga puede disminuir por diarreas y/o vómitos, lo cual producirá una disminución de la concentración sérica de la droga.





INTERACCIONES

Las interacciones entre el etinilestradiol y otras drogas pueden aumentar o reducir las concentraciones séricas de etinilestradiol. La disminución de las concentraciones séricas de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y posiblemente reducir la eficacia del anticonceptivo oral.

Durante el empleo concomitante de productos a base de etinilestradiol y drogas que puedan inducir una disminución de las concentraciones séricas de etinilestradiol se recomienda el empleo de un método anticonceptivo no hormonal (preservativo, espermicida, etc.) además de la administración de Minesse. En el caso de un tratamiento prolongado con estos principios activos no se considerará a los anticonceptivos orales como el método principal de anticoncepción.

Una vez suspendidas las drogas reductoras de las concentraciones séricas de etinilestradiol, se recomienda emplear un método anticonceptivo no hormonal durante por lo menos 7 días. Además se aconseja el empleo más prolongado de métodos anticonceptivos no hormonales tras la suspensión de drogas inductoras de las enzimas microsomaes hepáticas que reducen las concentraciones séricas de etinilestradiol. A veces serán necesarias varias semanas hasta la estabilización de la inducción enzimática, según la posología, duración del tratamiento y velocidad de eliminación de la sustancia inductora.

Las siguientes drogas pueden disminuir las concentraciones séricas de etinilestradiol:

Las siguientes drogas pueden disminuir las concentraciones séricas de etinilestradiol:

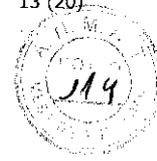
- Cualquier sustancia que reduzca el tiempo del tránsito gastrointestinal y por lo tanto la absorción de etinilestradiol.
- Drogas inductoras de las enzimas microsomaes hepáticas tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de las proteasas **y modafinilo**.
- *Hypericum perforatum*, también conocido como la hierba de San Juan y ritonavir* (posiblemente por inducción de las enzimas microsomaes hepáticas).
- Ciertos antibióticos pueden disminuir las enzimas microsomaes hepáticas (ampicilina y otras penicilinas, tetraciclinas).

Las siguientes drogas pueden incrementar las concentraciones séricas de etinilestradiol:

- Atorvastatina.
- Inhibidores competitivos de la sulfatación en la pared gastrointestinal tales como ácido ascórbico (Vitamina C) y paracetamol (acetaminofeno).
- Sustancias que inhiben a las isoenzimas 3A4 del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina *. La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración con anticonceptivos orales combinados.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA - APODERADA

5443



*Si bien el ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha demostrado reducir las concentraciones séricas de etinilestradiol.

El etinilestradiol puede interferir con el metabolismo de otros agentes mediante la inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o la inducción de la conjugación hepática de las drogas, en especial la glucuronización y en consecuencia pueden aumentar (ciclosporina, teofilina, corticoesteroides) o disminuir (lamotrigina) las concentraciones plasmáticas y tisulares.

En pacientes tratadas con flunarizina se ha observado que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de galactorrea.

La prescripción concomitante de medicamentos deberá consultarte para interacciones potenciales.

Interacciones con pruebas de laboratorio y diagnósticas:

Efectos sobre los parámetros de laboratorio

El empleo de anticonceptivos orales combinados puede producir cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de determinados análisis de laboratorio, tales como:

- parámetros bioquímicos de la función hepática (disminución de la bilirrubina y fosfatasa alcalina), función tiroidea (elevación de T3 y T4 total debido al aumento de la globulina conjugadora de tiroxina [TBG], disminución de la captación de resina por la T3 libre), función suprarrenal (elevación del cortisol plasmático y de la globulina fijadora de cortisol, disminución del sulfato de dehidroepiandrosterona) y función renal (aumento de la creatinina plasmática y clearance de creatinina).
- niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras) tales como la transcortina y fracciones de lípidos/lipoproteínas.
- parámetros del metabolismo de los carbohidratos
- parámetros de la coagulación y fibrinólisis
- disminución de folatos séricos

EMBARAZO

Estudios epidemiológicos extensos no revelaron un mayor riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que habían empleado anticonceptivos orales combinados con anterioridad al embarazo.

Los estudios tampoco demostraron efectos teratogénicos, especialmente concernientes a defectos cardíacos y reducción de extremidades con el empleo accidental durante los primeros meses del embarazo.

Si se produce embarazo durante el tratamiento con anticonceptivos orales combinados, deberá discontinuarse su uso.

5443



LACTANCIA

Se han detectado mínimas cantidades de esteroides y/o metabolitos de anticonceptivos en la leche materna y se han observado algunos efectos adversos en los lactantes, como por ejemplo ictericia y aumento del tamaño mamario. Los anticonceptivos orales combinados pueden alterar la lactancia disminuyendo la cantidad y modificando la composición de la leche materna.

En general, no se recomienda el empleo de anticonceptivos orales combinados durante la lactancia hasta el destete.

USO EN PEDIATRÍA

La seguridad y eficacia de los anticonceptivos orales combinados ha sido establecida en mujeres en la edad reproductiva. El uso de estos productos antes de la menarca no está indicado.

USO EN GERIATRÍA

El uso de anticonceptivos orales combinados no está indicado en mujeres post-menopáusicas

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se detallan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas:

Muy frecuentes	≥ 10%
Frecuentes	≥ 1% y < 10%
Infrecuentes	≥ 0,1% y < 1%
Raros	≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raros	< 0,01%

Se ha asociado el empleo de anticonceptivos orales con:

- mayor riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos y arteriales, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, flebotrombosis y embolia pulmonar.
- mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervical.
- mayor riesgo de ser diagnosticada con cáncer de mama.

5443



- Tumor hepático benigno (ej.: hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones		
	Frecuentes	Vaginitis, incluso candidiasis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		
	Muy raros	Adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares
Trastornos generales y en el sitio de la administración		
	Frecuentes	Retención hídrica/edema
Trastornos gastrointestinales		
	Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor abdominal
	Infrecuentes	Cólicos abdominales, distensión abdominal
	Muy raros	Pancreatitis, colitis isquémica
	Desconocidos	Enfermedad inflamatoria de los intestinos (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)



**Trastornos
hepatobiliares**

Raros

Ictericia colestática

Muy raros

Colecistopatía, incluso colelitiasis**

Desconocidos

**Daño hepático (Ej.: hepatitis, función
hepática anormal)**

**Trastornos
metabólicos y
nutricionales**

Infrecuentes

Aumento o disminución del apetito

Raros

Intolerancia a la glucosa

Muy raros

Exacerbación de la porfiria

**Trastornos del
sistema nervioso**

Muy frecuentes

Cefaleas incluidas migrañas

Frecuentes

Nerviosismo, mareos

Muy raros

Exacerbación de la corea

**Trastornos
siquiátricos**

Frecuentes

Cambios de humor, incluso depresión,
cambios en la libido

MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA - APODERADA

5 4 4 3



**Trastornos de piel
y tejido**

subcutáneo

Frecuentes

Acné

Infrecuentes

Rash, cloasma (melasma) que puede persistir, hirsutismo, alopecia

Raros

Eritema nudoso

Muy raros

Eritema multiforme

**Trastornos de la
visión**

Raros

Intolerancia a las lentes de contacto

Muy raros

Neuritis óptica, *trombosis retiniana

**Trastornos
vasculares**

Muy raros

Agravación de las várices

**Trastornos del
sistema
reproductor y
mamas**

Muy
frecuentes

Sangrado intermenstrual/goteo

Frecuentes

Dolor, Hiperestesia, aumento de tamaño y secreción mamaria; dismenorrea; alteración de los flujos menstruales, alteración en la secreción y ectropion cervical, amenorrea

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

5443



**Trastornos del
sistema
inmunológico**

Raros

Reacciones anafilácticas/anafletoideas,
incluso casos muy raros de urticaria,
angioedema y reacciones severas con
síntomas circulatorios y respiratorios

Muy raros

Exacerbación del lupus eritematoso
sistémico

Otras reacciones de posible origen
inmunológico pueden ser listadas en
otros *órganos y sistemas*

**Trastornos del
sistema renal y
urinario**

Muy raros

Síndrome urémico-hemolítico

**Estudios
complementarios**

Frecuentes

Aumento o disminución de peso

Infrecuentes

Elevación de la presión arterial,
alteración de los lípidos séricos, incluso
hipertrigliceridemia

Raros

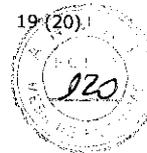
Reducción de folatos séricos***

*La neuritis óptica puede causar pérdida parcial o completa de la visión.

**Los anticonceptivos orales combinados pueden agudizar la colecistopatía existente y acelerar la evolución de esta enfermedad en mujeres anteriormente asintomáticas.

***Los anticonceptivos orales combinados pueden provocar deficiencia de folatos séricos, que puede llegar a ser clínicamente significativa si la mujer queda embarazada poco después de suspender los anticonceptivos orales combinados.

MIRTA C. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



SOBREDOSIS

Los síntomas de la sobredosis de anticonceptivos orales en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia mamaria, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; en las mujeres puede aparecer sangrado por supresión. No se conocen antídotos específicos para la sobredosis; en caso de ser necesario, se podrá instituir tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país.

Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONSERVESE A TEMPERATURA INFERIOR A LOS 25 ° C

AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACION

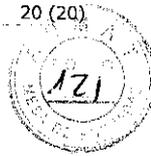
Envase con 28 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.537

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro – Farmacéutica

Elaborado por Wyeth Medica Ireland. Newbridge Co. Kildare, Irlanda.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



Wyeth

5 4 4 3

Importado por:

Wyeth S.A.

Ing. E. Butty 275 - Piso 7° - C1001AFA Buenos Aires

Tel. (011) 4317-1600

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

A large, stylized handwritten signature in black ink, located at the bottom left of the page.

A handwritten signature in black ink, located above the printed name.
WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA