



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5320**

BUENOS AIRES, **07 SEP 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012879-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BLIPACK 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

5320

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 transcritos 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.

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



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

5320

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 LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BLIPACK y nombre/s genérico/s LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por BLIPACK S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase 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.

ARTICULO 3º - 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 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

5.
R



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5320

SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase 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 confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012879-10-5

DISPOSICIÓN Nº:

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

5320



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

*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° **5320**

Nombre comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BLIPACK.

Nombre/s genérico/s: LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J B JUSTO 7669, CABA Y TRES ARROYOS 329 UF 43,
PARQUE INDUSTRIAL LA CANTABRICA, MORON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

5

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BLIPACK 100/20.

Clasificación ATC: G03AA07.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.

Concentración/es: 100 µg de LEVONORGESTREL MICRONIZADO, 20 µg de ETINILESTRADIOL MICRONIZADO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO ACTIVO CONTIENE:

R



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

5320

Genérico/s: LEVONORGESTREL MICRONIZADO 100 µg, ETINILESTRADIOL MICRONIZADO 20 µg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.560 mg, TALCO 3.260 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.400 mg, OPADRY Y-1-18128 WHITE 4.400 mg, POVIDONA K 25 3.020 mg, FD Y C AMARILLO N° 6 (LACA) 0.024 mg, D Y C AMARILLO N°10 (LACA) 0.0006 mg, ALMIDON DE MAIZ 26.800 mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO PLACEBO CONTIENE:

Genérico/s:-----.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.560 mg, TALCO 3.260 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.380 mg, OPADRY Y-1-18128 WHITE 4.400 mg, POVIDONA K 25 3.020 mg, ALMIDON DE MAIZ 26.800 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: Envases con 21 comprimidos recubiertos amarillos activos + 7 comprimidos recubiertos blancos placebo.

Contenido por unidad de venta: Envases con 21 comprimidos recubiertos amarillos activos + 7 comprimidos recubiertos blancos placebo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL; desde 15°C. hasta 30°C.

Handwritten signature



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

5320

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BLIPACK 150/30.

Clasificación ATC: G03AA07.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.

Concentración/es: 150 µg de LEVONORGESTREL MICRONIZADO, 30 µg de ETINILESTRADIOL MICRONIZADO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVONORGESTREL MICRONIZADO 150 µg, ETINILESTRADIOL MICRONIZADO 30 µg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.56 mg, TALCO 3.260 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.584 mg, OPADRY Y-1-18128 WHITE 4.400 mg, POVIDONA K 25 3.020 mg, ALMIDON DE MAIZ 26.800 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: Envases con 21 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: Envases con 21 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ORIGINAL; desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5320**

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

A



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

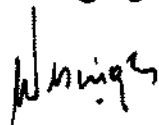
ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

5320


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

5320



Inclso 8: Proyecto de prospecto.

LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20
LEVONORGESTREL 100 µg - ETINILESTRADIOL 20 µg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula Cuall-cuantitativa.

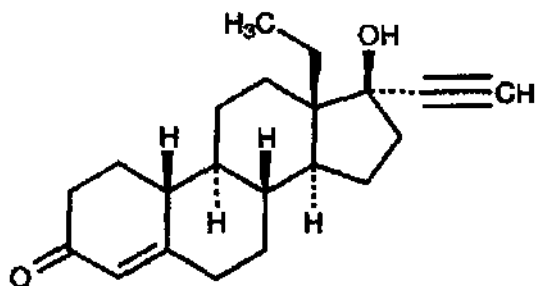
Cada comprimido recubierto amarillo de Levonorgestrel- Etinilestradiol

Blipack 100 / 20 contiene:

Levonorgestrel micronizado	100,000 µg
Etinilestradiol micronizado	20,000 µg
Lactosa monohidrato	46,440 mg
Almidón de maíz	26,800 mg
Povidona K-25	3,020 mg
Talco	3,260 mg
Estearato de magnesio	0,560 mg
Laca FD & C Amarillo Nº 6	0,024 mg
Opadry Y-1-18128 White	4,400 mg
Laca FD & C Amarillo Nº 10	0,0006 mg

Cada comprimido recubierto blanco de placebo contiene:

Lactosa monohidrato	46,584 mg
Almidón de maíz	26,800 mg
Povidona K-25	3,020 mg
Talco	3,260 mg
Estearato de magnesio	0,560 mg
Opadry Y-1-18128 White	4,400 mg

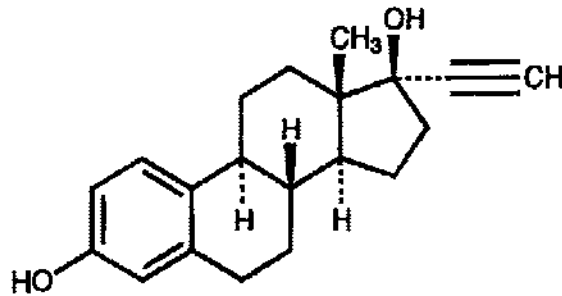


Levonorgestrel
 $C_{21}H_{28}O_2$ M.W. 312.45

[Handwritten Signature]
 BLIPACK S.A.
 ORLANDO DANIEL PERRETTA
 APODERADO LEGAL

~~BLIPACK S.A.
 LUIS C. HERNANDEZ
 FARMACEUTICO
 M.N. 8846
 ED-DIRECTOR TECNICO~~

5320



Ethinyl Estradiol
 $C_{20}H_{24}O_2$ M.W. 296.40

Código ATC:
G03AA07

Acción terapéutica: anovulatorio.

Indicaciones terapéuticas: anticoncepción hormonal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales combinados (AOC) se basa en la interacción de varios factores, el más importante de los cuales es la inhibición de la ovulación a través de la supresión de las gonadotropinas; sumado al espesamiento de la secreción cervical.

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.

Distribución

El levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1 % de las concentraciones totales del fármaco en suero está presente en forma de esteroide libre, aproximadamente el 65 % se une a la SHBG de forma específica y alrededor del 34 % se une a la albúmina de forma inespecífica. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la proporción de levonorgestrel unido a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción unida a la SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente del levonorgestrel es de aproximadamente 129 l después de la administración única.

BLIPACK S.A.
IRLANDO DANIEL PEREIRA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
LUIS G. FERNANDEZ
FARMACÉUTICO
M. N. 9848
CO. DIRECTOR TÉCNICO

5320



Metabolismo

El levonorgestrel se metaboliza completamente por las vías conocidas del metabolismo esteroideo. La tasa de depuración del suero es de aproximadamente 1,0 ml/min/Kg.

Eliminación

Los niveles séricos de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 25 horas. El levonorgestrel no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos del levonorgestrel se excretan por orina y bilis en una proporción aproximada 1:1. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1 día.

Condiciones en estado de equilibrio

Después de la ingesta diaria del fármaco, las concentraciones séricas aumentan aproximadamente tres a cuatro veces, alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética del levonorgestrel está influida por la concentración de SHBG, que se eleva aproximadamente 1,5 - 1,6 veces cuando se administra simultáneamente con etinilestradiol. En condiciones de equilibrio, la tasa de depuración y el volumen de distribución disminuyen ligeramente 0,7 ml/min/Kg y aproximadamente 100 litros respectivamente.

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 50 pg/ml en el término de 1 - 2 horas. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad oral media del 45%, con una variación individual importante de aproximadamente 20-65 %.

Distribución

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

Metabolismo

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

ELIPACK S.A.
CIRLA LEO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

ELIPACK S.A.
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 3848
COORDINADOR TECNICO

5320



Eliminación

Las concentraciones séricas del 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.

Condiciones en estado de equilibrio

Las concentraciones séricas del etinilestradiol aumentan aproximadamente dos veces después de la administración oral diaria de **LEVONORGESTREL-ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20**. 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 alcanza aproximadamente después de una semana.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos recubiertos deben tomarse siguiendo exactamente estas instrucciones a intervalos no mayores de 24 horas y siguiendo estrictamente el orden, tomando siempre primero los comprimidos recubiertos amarillos y luego de haber finalizado estos, los comprimidos recubiertos blancos. La dosificación de **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20** es la siguiente: tomar 1 comprimido recubierto amarillo diariamente por 21 días consecutivos, seguidos de 1 comprimido recubierto blanco durante 7 días consecutivos. Es aconsejable tomar los comprimidos recubiertos a la misma hora, no alterar el orden y con un poco de líquido si es necesario.

Inicio del tratamiento: comenzar tomando el primer comprimido recubierto amarillo el primer día del ciclo menstrual (primer día de sangrado menstrual). Se toma un comprimido recubierto diario durante 21 días consecutivos, luego se comienza con los comprimidos recubiertos blancos. El sangrado menstrual usualmente ocurre 3 o 4 días luego de haber finalizado los 21 días de tratamiento con los comprimidos recubiertos amarillos (tercer o cuarto día de toma de comprimido recubierto blancos).

Segundo y subsecuentes ciclos de tratamiento: se inician al día siguiente (sin interrupción ni descanso) de la toma del último comprimido recubierto del envase anterior. De esta manera comenzará el mismo día de la semana que le primer ciclo, y utilizará el mismo régimen (21 días de toma de comprimidos recubiertos amarillos, seguido de 7 días de toma de comprimidos recubiertos blancos)

Como empezar a tomar **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20**

> Si no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior).

Los comprimidos recubiertos se comenzarán a tomar el primer 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 este caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos recubiertos.

BLIPACK S.A.
DR. DANIEL PERAZA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 9648
EL DIRECTOR TECNICO

3320



➤ Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC).

La mujer debe empezar a tomar **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20** preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido recubierto activo de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos recubiertos o al intervalo en el que tomaba comprimidos recubiertos de placebo del AOC anterior.

➤ Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipldora, implante, inyección) o un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno.

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

➤ Tras un aborto espontáneo del primer trimestre.

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

➤ Tras el parto.

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y Lactancia".

Se aconseja a la mujer que empiece a tomar la medicación del día 21 al 28 después del parto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos recubiertos. No obstante si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido recubierto

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido recubierto se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido recubierto en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos recubiertos en el horario habitual.

Si la toma de un comprimido recubierto se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos recubiertos se rige por estas dos normas básicas:

- 1) Nunca se debe suspender la toma de comprimidos recubiertos por más de 7 días.
- 2) Es necesario tomar los comprimidos recubiertos 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:

- 1ª Semana

La mujer debe tomar el último comprimido recubierto olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos recubiertos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos recubiertos 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. Cuantos más comprimidos recubiertos haya olvidado y cuanto

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTI
ABOGADO LEGAL

Orlando Daniel Perretti

BLIPACK S.A. 5
LUIS C. REYNA NÚÑEZ
FARMACÉUTICO
M.N. 9848
DIRECTOR TÉCNICO

5320



más cerca esté del intervalo usual de toma de comprimidos recubiertos blancos, mayor es el riesgo de embarazo.

2° Semana

La mujer debe tomar el último comprimido recubierto olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos recubiertos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos recubiertos a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido recubierto olvidado haya tomado los comprimidos recubiertos correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así, o si ha olvidado más de un comprimido recubierto 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 intervalo de toma de comprimidos recubiertos blancos. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos recubiertos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si se sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido recubierto olvidado haya tomado todos los comprimidos recubiertos correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

- 1) La mujer debe tomar el último comprimido recubierto olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos recubiertos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos recubiertos 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 comprimidos recubiertos.
- 2) Se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos recubiertos del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar comprimidos recubiertos, incluyendo en este período los días en que olvido tomar los comprimidos recubiertos, y luego continuar con el siguiente envase.

Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos recubiertos, no presenta hemorragia por privación luego de la toma de los 21 comprimidos recubiertos amarillos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejo en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3 - 4 horas siguientes a la toma del comprimido recubierto, se deberán seguir los consejos para el caso en que se hay olvidado la toma de los comprimidos recubiertos.

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL RENZIETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A. 6
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
C.I.N. 2048
DIRECTOR TECNICO



CONTRAINDICACIONES

No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes patologías que predisponen a una trombosis (p. ej.: 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 (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo")
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retomado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p. ej.: de los órganos genitales o de la mamas)
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Advertencias

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

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PÉREZ
APODERADO LEGAL

[Handwritten signature]

BLIPACK S.A.
LUIS C. FERNÁNDEZ
FARMACÉUTICO
M.N. 8548
COORDINADOR TÉCNICO



debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

• **Trastornos circulatorios**

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

Durante el empleo de todos los AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol) es de hasta 4 por 10.000 mujeres-año, frente a 0,5-3 por 10.000 mujeres-año en las mujeres no usuarias de AOC. La incidencia de TEV asociada al embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas-años.

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej.: en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC.

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

- o Edad.
- o Tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).
- o 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.
- o Obesidad (con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²).
- o Dislipoproteinemia.
- o Hipertensión.
- o Migraña.
- o Valvulopatía cardíaca.
- o Fibrilación auricular.
- o 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 reanudar hasta dos semanas después de que se recupere totalmente la movilidad.

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.

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A. 8
LUIS G. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
N. 2248
CO-DIRECTOR TECNICO



Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son:

Diabetes mellitus, lupus eritematosos sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemias 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 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)

Los síntomas de eventos tromبóticos/ tromboembólicos venosos o arteriales o de accidente cerebrovascular pueden ser:

- o Dolor y/o inflamación en una sola pierna.
- o Dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no.
- o Disnea repentina.
- o Tos de inicio repentino.
- o Cefalea no habitual, intensa y prolongada.
- o Pérdida súbita de la visión, parcial o completa.
- o Diplopía.
- o Alteraciones del habla o afasia.
- o Vértigo.
- o Colapso con o sin convulsiones focales.
- o Debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo.
- o Trastornos motores.
- o Abdomen "agudo".

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

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue debatiéndose hasta que punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual que pueden inducir a error y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH).

Según un metaanálisis de estudios epidemiológicos existe un ligero incremento del riesgo relativo de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años siguiente a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnóstico 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

BLIPACK S.A.
DR. DANIEL FERRER
ABOGADO LEGAL

Rodrigo

BLIPACK S.A.
LUIS O. FERNANDEZ
M. 10.9646
COORDINADOR TÉCNICO



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.

• Otras entidades

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC. Hasta que los marcadores de la función hepática retomen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

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

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

Disminución de la eficacia

[Handwritten signature]

BLIPACK S.A.
DANIEL FERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
LUIS F. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
N.º 2848
DIRECTOR TÉCNICO



La eficacia de los AOC puede disminuir, p. ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos recubiertos, 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 solo 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 comprimidos recubiertos. 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.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Interacciones

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

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.: rifampicina, barbitúricos, primidona, fenitoína, carbamazepina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan hypericum perforatum (hierba de San Juan)).

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).

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 período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de los comprimidos recubiertos del envase de AOC, se empezará el siguiente envase del AOC sin dejar el intervalo usual sin comprimidos recubiertos.

SLIPACK S.A.
PO DANIEL PERRETT
SERVIDO LEGAL

[Handwritten signature]

SLIPACK S.A.
LUIS FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 9648
CO-DIRECTOR TECNICO

5320



Los anticonceptivos orales 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 (p. ej.: ciclosporina).
 NOTA: debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Pruebas de laboratorio: el uso de anticonceptivos esteroides puede afectar los resultados de 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.

Embarazo y Lactancia:

LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20 no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20**, 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 la 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, pero no hay pruebas de que ello afecte la salud del lactante de forma adversa.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria: no se han observado efectos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

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

Mama	Tensión mamaria, dolor, aumento de tamaño, secreción.
Sistema nervioso central	Cefalea, migrañas, vértigo, cambios en la libido, estados depresivos/cambios del estado de ánimo.
Aparato digestivo	Náuseas, vómitos, otras alteraciones gastrointestinales.
Piel	Diversos trastornos cutáneos (p. ej.: erupción, eritema nodoso, eritema multiforme), en casos aislados se puede observar la aparición o el

BLIPACK S.A.
 DANIEL BERRETTA
 JEFE DE AREA

[Handwritten signature]

12
 BLIPACK S.A.
 LUIS G. FERNANDEZ
 FARMACEUTICO
 C.N. 9648
 DIRECTOR TECNICO

5320



	agravamiento de un acné o hirsutismo.
Urogenital	Cambios en la secreción vaginal.
Ojos	Intolerancia a las lentes de contacto, trastornos visuales agudos.
Varios	Retención de líquidos, cambios del peso corporal, calambres en los miembros inferiores, reacción de hipersensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación. Los síntomas que puede 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:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-8888/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6848/ 4658-7777.

Presentaciones: envase contiendo 21 comprimidos recubiertos amarillos (activos) y 7 comprimidos recubiertos blanco (placebos).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15° y 30° C

CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL.

Elaborado por Blipack S.A.

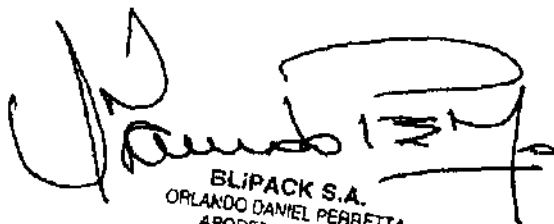
Planta Industrial Av. Juan B. Justo N° 7669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Edgardo Vázquez - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de Revisión:


BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
LUIS C. FERNANDEZ 13
FARMACEUTICO
M.N. 2242
CD. DIRECTOR TECNICO

5320



Inclso 9: Proyecto de Rótulo

LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 100 / 20
LEVONORGESTREL 100 µg - ETINILESTRADIOL 20 µg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula Cual-cuantitativa.

Cada comprimido recubierto de Levonorgestrel- Etinilestradiol Blipack 100 / 20 contiene:

Levonorgestrel micronizado	100,000 µg
Etinilestradiol micronizado	20,000 µg
Lactosa monohidrato	46,440 mg
Almidón de maíz	26,800 mg
Povidona K-25	3,020 mg
Talco	3,260 mg
Estearato de magnesio	0,560 mg
Laca FD & C Amarillo N° 6	0,024 mg
Opadry Y-1-18128 White	4,400 mg
Laca FD & C Amarillo N° 10	0,0006 mg

Cada comprimido recubierto de placebo contiene:

Lactosa monohidrato	46,584 mg
Almidón de maíz	26,800 mg
Povidona K-25	3,020 mg
Talco	3,260 mg
Estearato de magnesio	0,560 mg
Opadry Y-1-18128 White	4,400 mg

Contenido: 21 comprimidos recubiertos amarillos (activos) y 7 comprimidos recubiertos blanco (placebos).

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

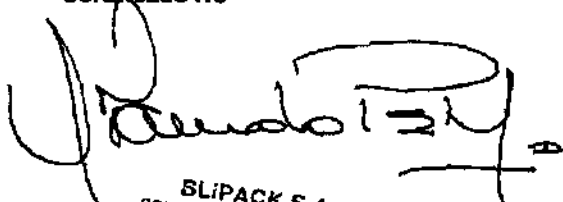
Fecha de vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15 ° y 30 ° C

CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL.

Elaborado por Blipack S.A.
Planta Industrial Av. Juan B. Justo N° 7669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Edgardo Vázquez. Farmacéutico.
Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No


BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.H. 2648
CO-DIRECTOR TECNICO

3320



Inciso 8: Proyecto de prospecto.

LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30
LEVONORGESTREL 150 µg - ETINILESTRADIOL 30 µg
Comprimidos Recubiertos

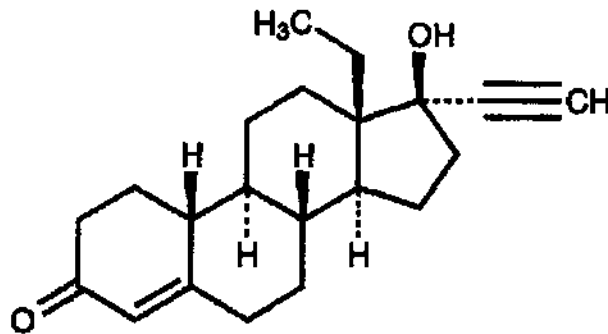
Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula Cuall-cuantitativa.

Cada comprimido recubierto de Levonorgestrel-Etinilestradiol Blipack 150 / 30 contiene:

Levonorgestrel micronizado	150,000 µg
Etinilestradiol micronizado	30,000 µg
Lactosa monohidrato	46,380 mg
Almidón de maíz	26,800 mg
Povidona K-25	3,020 mg
Talco	3,260 mg
Estearato de magnesio	0,560 mg
Opadry Y-1-18128 White	4,400 mg

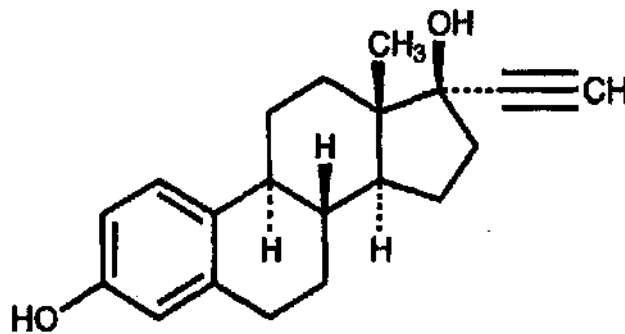


Levonorgestrel
C₂₁H₂₈O₂ M.W. 312.45

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
LUIS O. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 2840
COORDINADOR TECNICO

5320



Ethinyl Estradiol

C₂₀H₂₄O₂ M.W. 296.40

Código ATC:
G03AA07

Acción Terapéutica: anovulatorio.

Indicaciones terapéuticas: anticoncepción hormonal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales (AOC) se basa en la interacción de diversos factores, el más importante de los cuales es la inhibición de la ovulación a través de la supresión de las gonadotropinas; sumado al espesamiento de la secreción cervical.

Propiedades farmacocinéticas

Levonorgestrel

Absorción

Administrado por vía oral, el *levonorgestrel* se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de cerca de 3 – 4 ng/ml se alcanzan aproximadamente 1 hora después de una sola toma. La biodisponibilidad del *levonorgestrel* es prácticamente completa después de la administración oral.

Distribución

El *levonorgestrel* se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,3 % de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroides libres, aproximadamente el 64 % se une a la SHBG de forma específica y alrededor del 35 % se une a la albúmina de forma inespecífica. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la proporción del *levonorgestrel* unido a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción unida a la SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente del *levonorgestrel* es de aproximadamente 184 l después de la administración única.

[Handwritten signature]
BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
C.A.N. 9448
S.O. DIRECTOR TÉCNICO

5320



Metabolismo

El levonorgestrel se metaboliza completamente por las vías conocidas del metabolismo esteroideo. La tasa de depuración del suero es aproximadamente de 1,3 - 1,6 ml/min/Kg.

Eliminación

Los niveles séricos de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 20 - 23 horas. El levonorgestrel no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de levonorgestrel se excretan por la orina y el bils en una proporción aproximada de 1:1. La vida media de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

Condiciones en estado de equilibrio

Después de la ingestión diaria del fármaco, las concentraciones séricas aumentan aproximadamente tres a cuatro veces, alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética del levonorgestrel está influida por la concentración de SHBG, que se eleva aproximadamente 1,7 veces después de la administración oral diaria de LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30. Este efecto lleva a una reducción de la tasa de depuración de aproximadamente 0,7 ml/min/kg en condiciones de equilibrio.

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 95 pg/ml en el término de 1 - 2 horas. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad oral media del 45 %, con una variación interindividual importante de aproximadamente 20 - 65 %.

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Condiciones en estado de equilibrio: 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

BLIPACK S.A.
ORLANDO DE LA PERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
LUIS ORLANDO RIVERA
FARMACÉUTICO
C.N. 9848
DIRECTOR TÉCNICO

5320



etinilestradiol se alcanzan aproximadamente después de una semana. Las concentraciones séricas de etinilestradiol aumentan ligeramente después de la administración oral diaria de **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30**. La concentración máxima es de aproximadamente 114 pg/ml al final de un ciclo de tratamiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cómo tomar **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30**

Los comprimidos recubiertos 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 un comprimido recubierto diario durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días sin tomar comprimidos recubiertos, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia suele dar comienzo 2 - 3 días después de tomar el último comprimido recubierto, y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30**

- Si no ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior): los comprimidos recubiertos se empezarán a tomar el 1º día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar del 2º al 5º día, pero en este caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los primeros 7 días de toma de comprimidos recubiertos.

- Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC).

La mujer debe empezar a tomar **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30** preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido recubierto activo de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos recubiertos o al intervalo en el que tomaba comprimidos recubiertos de placebo de su AOC previo.

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

La mujer puede sustituir la minipildora cualquier día (si se trata de un implante o de 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 primeros 7 días de toma de comprimidos recubiertos.

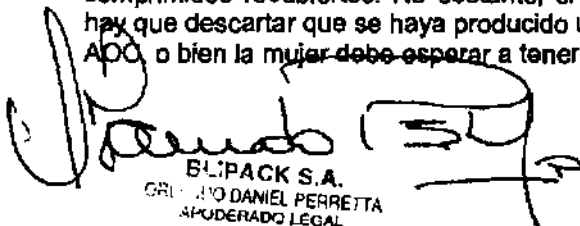
- Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre.

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

- Tras el parto.

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y Lactancia".

Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación del día 21 al 28 después del parto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos recubiertos. 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 periodo menstrual.


BLIPACK S.A.
GRUPO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
LUIS C. HERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 2548
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Conducta a seguir si se olvida la toma del algún comprimido recubierto

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido recubierto se retrasa **menos de 12 horas**. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido recubierto en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos recubiertos a las horas habituales.

Si la toma del comprimido recubierto se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos recubiertos se rige por estas dos normas básicas:

- 1) Nunca se debe suspender la toma de comprimidos recubiertos por más de 7 días.
- 2) Es necesario tomar los comprimidos recubiertos de forma ininterrumpida durante los 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo - hipófisis - ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

1º Semana

La mujer debe tomar el último comprimido recubierto olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos recubiertos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos recubiertos 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.

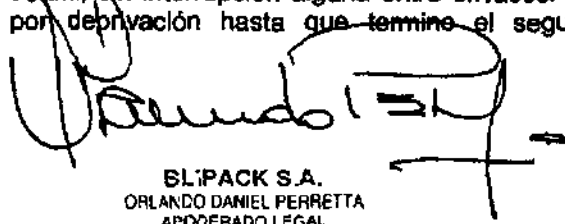
Cuanto más comprimidos recubiertos haya olvidado más cerca esté del intervalo usual sin comprimidos recubiertos, mayor es el riesgo de un embarazo.

2º Semana

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

3º Semana

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía del siguiente intervalo sin comprimidos recubiertos. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos recubiertos, aun se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido recubierto olvidado haya tomado todos los comprimidos recubiertos 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. La mujer debe tomar el último comprimido recubierto olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos recubiertos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos recubiertos 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


BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BANIAT S.A.
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 9848
DIRECTOR TECNICO

manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma comprimidos recubiertos.

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

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

Consejo en caso de trastornos gastrointestinales

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

Si se producen vómitos en las 3 - 4 horas siguientes a la toma del comprimido recubierto, se deberán seguir los consejos para el caso en el que haya olvidado la toma de comprimidos recubiertos.

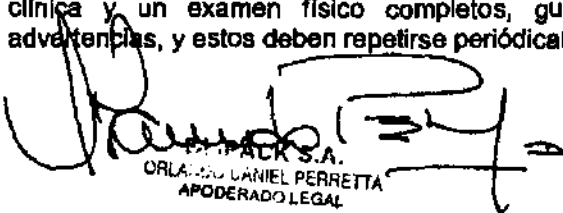
CONTRAINDICACIONES

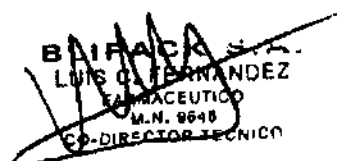
No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación, se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de patologías que predisponen a una trombosis (p. ej.: ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- 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 pueden constituir una contraindicación (véase "Advertencias y precauciones especiales en el empleo").
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante.
- 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 (p. ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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


 BIRFACA S.A.
 ORLANDO DANIEL PERRETTA
 APODERADO LEGAL


 BIRFACA S.A.
 LUIS Q. BERNANDEZ
 FARMACEUTICO
 M.N. 9648
 CO-DIRECTOR TECNICO

Jop

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

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por virus de la Inmunodeficiencia humana (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Advertencias

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

Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

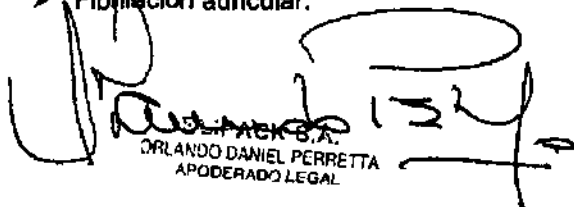
Durante el empleo de todos los AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.

La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol) es de hasta 4 por 10.000 mujeres - año, frente a 0,5 - 3 por 10.000 mujeres - año en las mujeres no usuarias de AOC. La incidencia de TEV asociada al embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas- año.

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej. en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC.

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).
- 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, a la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC.
- Obesidad (Índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Migraña.
- Valvulopatía cardíaca
- Fibrilación auricular.


 L. P. PACK S.A.
 ORLANDO DANIEL PERRETTA
 APODERADO LEGAL


 L. P. PACK S.A.
 LUIS C. FERNÁNDEZ
 FARMACÉUTICO
 C.R.N. 9848
 COORDINADOR TÉCNICO

5320



- 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.

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

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

Otras 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).

Los síntomas de eventos trombóticos /tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser:

- Dolor y/o inflamación de una sola pierna.
- Dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no.
- Disnea repentina.
- Tos de inicio repentino.
- Cefalea no habitual, intensa y prolongada.
- Pérdida súbita de la visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Alteraciones del habla o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsiones focales.
- Debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo.
- Trastornos motores.
- Abdomen "agudo".

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 etnilestradiol).

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual que pueden inducir a error y a otros factores, como el Virus del Papiloma Humano (VPH).


BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 9648
COORDINADOR TECNICO



Según un metaanálisis de estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo 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 del 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.

Otras entidades

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

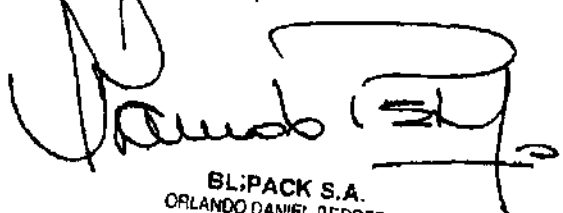
Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. 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 relacionado 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.

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.


BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
LUIS C. BERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 8840
COORDINADOR TECNICO



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.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, p. ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos recubiertos, 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 solo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades del 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 comprimidos recubiertos. 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.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Interacciones

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

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.: fenitoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan Hypericum perforatum (hierba de San Juan)).

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, tetraciclínas).

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

[Handwritten signature]
SLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

[Handwritten signature]
SLIPACK S.A.
LUIS A. TEJANANDEZ
FARMACÉUTICO
I.N. 9848
COORDINADOR TÉCNICO

5320



rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de los comprimidos recubiertos del envase de AOC, se empezará el siguiente envase de AOC sin dejar el intervalo usual de comprimidos recubiertos.

Los anticonceptivos orales 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 (p. ej.: ciclosporina).

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

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.

Embarazo y Lactancia:

LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30 no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con **LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30**, deberá interrumpirse su administración. No obstante, estudios epidemiológicos extensos no revelaron un mayor riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que habían empleado AOC con anterioridad al embarazo, ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de gestación.

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar la composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactancia. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche, pero no hay pruebas de que ello afecte la salud del lactante de forma adversa.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria: no se han observado efectos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

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

Mama	Tensión mamaria, dolor, aumento de tamaño, secreción.
Sistema nervioso central	Cefalea, migrañas, cambios de la libido, estados depresivos/cambios del estado de ánimo.

BLIPACK S.A.
ORLANDO L. BELVERRETTI
APODERADO LEGAL

[Handwritten signature]

BLIPACK S.A.
LUIS C. ESPINOSA
FARMACÉUTICO
M.N. 9848
COORDINADOR TÉCNICO



Aparato digestivo	Náuseas, vómitos, otras alteraciones gastrointestinales.
Piel	Diversos trastornos cutáneos (p. ej.: erupción, eritema nodoso, eritema multiforme), en casos aislados se puede observar la aparición o el agravamiento de un acné o hirsutismo.
Urogenital	Cambios en la secreción vaginal.
Ojos	Intolerancia a las lentes de contacto, trastornos visuales agudos.
Varios	Retención de líquido, cambios del peso corporal, calambres en los miembros inferiores, reacción de hipersensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación. Los síntomas que puede 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:

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

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

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

Presentaciones: envase contiendo 21 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15 ° y 30 ° C

CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Elaborado por Blipack S.A.

Planta Industrial Av. Juan B. Justo N° 7669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Edgardo Vázquez - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de Revisión:

**BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL**

**BLIPACK S.A.
EDGARDO VÁZQUEZ
FARMACÉUTICO
M.N. 6642
DIRECTOR TÉCNICO**



Inciso 9: Proyecto de Rótulo

**LEVONORGESTREL- ETINILESTRADIOL BLIPACK 150 / 30
LEVONORGESTREL 150 µg - ETINILESTRADIOL 30 µg
Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula Cual-cuantitativa.

Cada comprimido recubierto amarillo de Levonorgestrel- Etinilestradiol Blipack 150 / 30 contiene:

Levonorgestrel micronizado	150,000 µg
Etinilestradiol micronizado	30,000 µg
Lactosa monohidrato	46,380 mg
Almidón de maíz	26,800 mg
Povidona K-25	3,020 mg
Talco	3,260 mg
Estearato de magnesio	0,560 mg
Opadry Y-1-18128 White	4,400 mg

Contenido: 21 comprimidos.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15° y 30° C

CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL.

Elaborado por Blipack S.A.

Planta Industrial Av. Juan B. Justo N° 7669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Edgardo Vázquez. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL**

**BLIPACK S.A.
LUIS C. FERNANDEZ
FARMACEUTICO
M.N. 8848
DIRECTOR TECNICO**



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012879-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5320, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por BLIPACK 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: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BLIPACK.

Nombre/s genérico/s: LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J B JUSTO 7669, CABA Y TRES ARROYOS 329 UF 43, PARQUE INDUSTRIAL LA CANTABRICA, MORON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BLIPACK 100/20.

Clasificación ATC: G03AA07.



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.

Concentración/es: 100 µg de LEVONORGESTREL MICRONIZADO, 20 µg de ETINILESTRADIOL MICRONIZADO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO AMARILLO ACTIVO CONTIENE:

Genérico/s: LEVONORGESTREL MICRONIZADO 100 µg, ETINILESTRADIOL MICRONIZADO 20 µg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.560 mg, TALCO 3.260 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.400 mg, OPADRY Y-1-18128 WHITE 4.400 mg, POVIDONA K 25 3.020 mg, FD Y C AMARILLO N° 6 (LACA) 0.024 mg, D Y C AMARILLO N°10 (LACA) 0.0006 mg, ALMIDON DE MAIZ 26.800 mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO BLANCO PLACEBO CONTIENE:

Genérico/s:-----.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.560 mg, TALCO 3.260 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.380 mg, OPADRY Y-1-18128 WHITE 4.400 mg, POVIDONA K 25 3.020 mg, ALMIDON DE MAIZ 26.800 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: Envases con 21 comprimidos recubiertos amarillos activos + 7 comprimidos recubiertos blancos placebo.



"2012. Año de homenaje Al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Contenido por unidad de venta: Envases con 21 comprimidos recubiertos amarillos activos + 7 comprimidos recubiertos blancos placebo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL; desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL BLIPACK 150/30.

Clasificación ATC: G03AA07.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.

Concentración/es: 150 µg de LEVONORGESTREL MICRONIZADO, 30 µg de ETINILESTRADIOL MICRONIZADO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVONORGESTREL MICRONIZADO 150 µg, ETINILESTRADIOL MICRONIZADO 30 µg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.56 mg, TALCO 3.260 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 46.584 mg, OPADRY Y-1-18128 WHITE 4.400 mg, POVIDONA K 25 3.020 mg, ALMIDON DE MAIZ 26.800 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

✓



"2012. Año de homenaje Al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: Envases con 21 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: Envases con 21 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL; desde 15°C. hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BLIPACK S.A. el Certificado N° **56845**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **07 SEP 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5320**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENCIÓN
A.N.M.A.T.