

XGF/GZR/GCHC/pgg
Nº Ref.:RF432854/13

**CONCEDE A MINTLAB Co. S.A. EL REGISTRO
SANITARIO Nº F-20228/13 RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO PRENAL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17480/13

Santiago, 15 de agosto de 2013

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de MINTLAB Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Famy Care Limited, Ahmedabad, India; el Certificado de Libre venta correspondiente; el acuerdo de la Décimo Octava Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 10 de mayo de 2013; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1553 de 13 de julio de 2012, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-20228/13, el producto farmacéutico **PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** a nombre de MINTLAB Co. S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Famy Care Limited, Plot Nº20 & 21, Pharmez the Pharmaceutical Special Economic Zone, Sarkhej-Bavla N.H.-Nº 08 A, Near Village Matoda, Taluka-Sanand Distt; 382213 Ahmedabad, India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello Nº 1940, Independencia, Santiago, quien efectuará la distribución como propietario del registro sanitario.

b) El principio activo GESTODENO será fabricado por Industriale Chimica S.R.L, ubicado en Via E. H. Grieg, 13 - 21047 Saronno (VA), Italia; el principio activo ETINILESTRADIOL será fabricado por N.V. Organon Oss ubicada en Kloosterstraat 6, NL-5349, Ab Oss, Holanda.

c) Periodo de Eficacia Provisorio: 24 meses, Almacenado a no más de 25ºC.

Déjase establecido, que de acuerdo a lo señalado en el punto 4, numeral 5 de la Norma Técnica Nº 129/12, deberá presentar los resultados del estudio de estabilidad a tiempo real, para respaldar el período de eficacia provisorio otorgado, en un plazo máximo de 2 años, a partir de la fecha de la presente resolución.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa o etiquetada, debidamente sellada, que contiene blister de PVC/PVDC transparente incoloro y aluminio impreso, dentro de un envoltorio trilaminado impreso, con 21 Comprimidos, más folleto de información al paciente en su interior.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa o etiquetada, debidamente sellada, que contiene blister de PVC/PVDC transparente incoloro y aluminio impreso, dentro de un envoltorio trilaminado impreso, con 21 Comprimidos, más folleto de información al paciente en su interior.

Envase Clínico: Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa o etiquetada, debidamente sellada, que contiene blister de PVC/PVDC transparente incoloro y aluminio impreso, dentro de un envoltorio trilaminado impreso, con 21 Comprimidos, más folleto de información al paciente en su interior.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Progestágenos y estrógenos de combinación fija.

Código ATC : G03AA10

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Anticoncepción oral".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada , código MA-1.0-755935-PT, corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- Mintlab Co. S.A. se responsabilizará de la calidad del producto que importa y distribuye, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución.

8.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley Nº 18164 y del Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

9.- MINTLAB Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

10.- El solicitante deberá cumplir con lo dispuesto en el Art. 71º del D.S. Nº 3 de 2010, según las disposiciones del presente reglamento.

12.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE




DRA. QF. MARIA GLORIA OLATE RUZ
JEFA (S)
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UGASI
GESTIÓN DE TRÁMITES




Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Nº Ref.:RF432854/13
XGF/GZR/GCHC/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17480/13
Santiago, 15 de agosto de 2013

"PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS"
Registro ISP Nº F-20228/13

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Etinilestradiol Micronizado	0,030 mg
Gestodeno Micronizado	0,075 mg
Lactosa	68,957 mg
Almidón de maíz	12,750 mg
Povidona K-25	2,550 mg
Estearato de magnesio	0,638 mg

(1) Recubrimiento:

(2) Recubrimiento polimérico blanco (Opadry White 03F58750) 1,700 mg

(1) c.s. para alcanzar las cantidades de recubrimiento declaradas. (30%)

(2) Composición Recubrimiento Polimérico Blanco Opadry White 03F58750:

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Polietilenglicol
Talco

Materia prima usada y eliminada durante el proceso de fabricación
Agua purificada

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SECCIÓN REGISTROS FARMACÉUTICOS	
OFICINA DE METODOLOGÍA ANALÍTICAS	
16 AGO 2013	
Nº Ref.:	RF432854/13
Nº Registro:	F-20-228/13
Firma Profesional:	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
16 AGO. 2013	
N° Ref.:	RF 432854/13
N° Registro:	F-20.228/13
Firma Profesional:	A

1. DENOMINACION

Nombre: Prenal Comprimidos Recubiertos
Principio Activo: Gestodeno / Etinilestradiol
Forma Farmacéutica : Comprimidos Recubiertos

2. PRESENTACION Y COMPOSICIÓN

Estuche con 21 comprimidos. Cada comprimido activo contiene:

Gestodeno (Micronizado)	75 mcg
Etinilestradiol (Micronizado)	30 mcg
Excipientes: (Según última fórmula aprobada)	

3. CATEGORIA

~~Terapia Hormonal.~~

Progestágenos y estrógenos de combinación fija

4. INDICACIONES

Anticoncepción oral

5. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos. No deje pasar más de 24 horas entre la administración de un comprimido y otro. El sangrado habitualmente ocurre el 2º ó 3º día posterior a la administración del último comprimido y puede prolongarse hasta el inicio del nuevo ciclo de tratamiento. Comenzar a tomar el siguiente envase el día 8º.

- Cómo iniciar la toma de *Prenal Comprimidos Recubiertos* :

- Si no se han usado anticonceptivos hormonales en el mes anterior:

La toma del comprimido debe iniciarse el primer día del ciclo menstrual, (es decir en el primer día del sangrado menstrual). Se pueden empezar a tomar los comprimidos entre los días 2-5, pero en este caso es recomendable el uso de un método barrera durante los 7 primeros días en los que se está tomando el comprimido.

- Cambio cuando se emplea otro anticonceptivo oral combinado (AOC):

La mujer debería empezar a tomar este medicamento el día después de haber tomado el último comprimido que contuviera el principio activo del envase del anterior anticonceptivo, pero no más tarde del día después del periodo de descanso o de placebo, de su anterior anticonceptivo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Cambio cuando se emplea un preparado que contiene sólo gestágenos (píldora de gestágenos sólo, inyección, implante):

La mujer puede cambiar a *Prenal Comprimidos Recubiertos* desde comprimidos sólo con progestágeno cualquier día. El primer comprimido debe de tomarse el día después de cualquier comprimido del envase de comprimidos que contengan sólo progestágeno. Cuando cambia de un implante o el DIU, *Prenal Comprimidos Recubiertos* deben de empezarse el día en que se ha retirado el implante o el DIU. Cuando se cambia de inyectables, *Prenal Comprimidos Recubiertos* deben empezarse cuando se tenga que administrar la siguiente inyección. En todos estos casos, a la mujer se le advertirá que debe usar un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de estar tomando este medicamento.

- Después de un aborto en el primer trimestre:

La mujer puede comenzar la toma de *Prenal Comprimidos Recubiertos* inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre:

A la mujer que no esté en periodo de lactancia, o tras un aborto en el segundo trimestre, se le aconseja empezar a tomar los comprimidos entre los días 21-28, después del parto o aborto. Si comienza más tarde, se recomienda a su vez usar un método barrera durante los 7 primeros días de la toma de este medicamento. Si se han mantenido ya relaciones sexuales, la posibilidad de embarazo debería de ser descartada antes de que se empiece a tomar este medicamento, o debería esperar a la primera menstruación.

Olvido de la toma de uno o más comprimidos

Si pasan menos de 12 horas sin tomar el comprimido, la protección anticonceptiva no disminuye. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe continuar tomando los demás comprimidos como lo hacía habitualmente.

Si el tiempo transcurrido desde el momento en que debería de haberse tomado el comprimido es superior a 12 horas la protección anticonceptiva podría verse disminuida. En este caso las dos reglas básicas siguientes pueden ser útiles:

1. La toma del comprimido nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.
2. Para conseguir una adecuada supresión del eje hipotálamo pituitario ovárico es necesaria la toma del comprimido durante 7 días ininterrumpidamente.

Por consiguiente, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

Semana 1

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después continuará tomando los comprimidos forma la hora habitual. Además se debe utilizar un método barrera durante los 7 días siguientes, por ejemplo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENATAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

preservativo. Si se mantuvieron relaciones sexuales en los 7 días anteriores, debe tenerse en cuenta la posibilidad del embarazo. Cuantos más comprimidos sean olvidados y más próxima esté la semana de descanso habitual, mayor es el riesgo de embarazo.

Semana 2

La usuaria debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después continuar tomando los demás comprimidos a la hora habitual. En el supuesto de que se hayan tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al comprimido que se olvidó, no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Sin embargo, si este no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, la usuaria debe utilizar un método barrera, por ejemplo un preservativo, durante los 7 días siguientes.

Semana 3

La posibilidad de estar en riesgo debido a una disminución de la protección es muy alta, por la proximidad de la semana de descanso. Sin embargo, se puede prevenir una disminución de la protección anticonceptiva, mediante el ajuste del calendario de la toma del comprimido. Mediante el seguimiento de cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre y cuando la usuaria haya tomado correctamente todos los comprimidos durante los 7 días anteriores al olvido. Si este no es el caso, se debe advertir a la usuaria la necesidad de utilizar la primera de las 2 opciones junto con un método barrera (por ejemplo un preservativo) durante los siguientes 7 días.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido que olvidó tan pronto como se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, es decir, no debe existir un periodo de descanso entre los envases. Es probable que la usuaria no menstrúe antes de que acabe el segundo envase, pero sí puede experimentar manchado o sangrado de privación en los días en que esté tomando los comprimidos.

2. También se debe advertir a la usuaria el discontinuar la toma del comprimido a partir del envase actual. Debe tener un intervalo de tiempo sin tomar el comprimido de hasta 7 días, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y después continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvidó tomar algún comprimido y posteriormente no tiene la menstruación en la siguiente semana de descanso, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

En caso de trastornos gastrointestinales:

Si el vómito se ha producido entre las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido puede que la absorción no haya sido completa. En este caso, se han de seguir entonces los consejos prescritos en los

*Algunos de los
síntomas de*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

casos descritos anteriormente cuando se ha olvidado la toma de un comprimido. A no ser que la diarrea sea extremadamente grave, ésta no afecta la absorción de los anticonceptivos orales combinados, por lo tanto no es necesario utilizar ningún otro método anticonceptivo adicional. En caso de que la diarrea grave dure 2 o más días se seguirán los consejos prescritos para cuando se ha olvidado la toma de un comprimido. Si la mujer no quiere modificar su habitual toma de comprimidos, debería tomar un comprimido extra de otro blíster.

6. FARMACOLOGIA.**Mecanismo de acción.**

El efecto anticonceptivo reside en la interacción de varios factores, de los cuales el más importante es la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio. Junto con la protección frente a embarazos en la AOC tienen varias propiedades positivas frente a otras que resultan negativas (ver sección reacciones adversas), luego puede ser útil en la decisión del tipo de anticoncepción que se debe seguir. El ciclo menstrual es más regular y la menstruación es, a menudo, menos dolorosa y el sangrado más ligero. Esto puede derivar más adelante en una anemia ferropénica.

7. FARMACOCINETICA.**Gestodeno***Absorción.*

El gestodeno, cuando se toma por vía oral, se absorbe rápida y completamente. Después de una única administración la concentración máxima sérica de 4 ng/ml y se alcanza en aproximadamente una hora. La biodisponibilidad es aproximadamente del 99%.

Distribución.

El gestodeno se liga a la albúmina sérica y a la SHBG. Sólo el 1-2% de la cantidad total del gestodeno en suero, se encuentra en forma de esteroide libre, mientras que el 50-70% se encuentra específicamente ligado al SHBG. El aumento en la SHBG inducido por etinilestradiol, influye en la distribución de proteínas del suero, provocando un aumento en la fracción unida a SHBG y disminuyendo la fracción ligada de la albúmina. El volumen de distribución del gestodeno es de 0,7 l/kg.

Metabolismo.

El gestodeno es metabolizado completamente por la vía metabólica conocida para los esteroides. El aclaramiento metabólico desde el suero es de 0,8 ml/min/kg. No hay interacciones al tomar conjuntamente gestodeno con etinilestradiol.

Eliminación.

Los niveles séricos de gestodeno se reducen en 2 ratios. La última tasa se caracteriza por una semivida de 12 a 15 horas. El gestodeno no se excreta sin alteraciones. Sus metabolitos se excretan por orina y bilis en una proporción de 6:4. La vida media de la excreción metabólica es de 1 día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS*Estado estacionario.*

La farmacocinética del gestodeno está influenciada por los niveles de SHBG en suero, los cuales aumentan al triple con etinilestradiol. Desde el día de la toma, el nivel de gestodeno en suero se incrementa hasta 4 veces del valor de una dosis individual, y alcanza el estado estacionario en la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

Etinilestradiol*Absorción.*

El etinilestradiol, tomado oralmente se absorbe rápida y completamente. La máxima concentración en suero es de 80 pg/ml y se alcanza en 1 o 2 horas. La biodisponibilidad completa, resultante de la conjugación presistémica y del primer paso metabólico, es aproximadamente del 60%.

Distribución.

Durante la lactancia, el 0,02% de la dosis materna diaria pasa a la leche.

El etinilestradiol se liga predominantemente de forma inespecífica a la albúmina (aproximadamente 98,5) y causa un aumento de la concentración sérica de SHBG. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 5 l/kg.

Metabolismo.

El etinilestradiol sufre una conjugación pre-sistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza fundamentalmente por hidroxilación aromática pero se forman muchos metabolitos diferentes hidroxilados y metilados. Se encuentran metabolitos libres y como glucurónido y sulfato conjugados. La tasa de aclaración es aproximadamente de 5 ml/min/kg.

Eliminación.

Los niveles séricos de etinilestradiol se reducen en 2 ratios. La última tasa se caracteriza por una semivida de 24 horas. El etinilestradiol no se excreta sin alteraciones, pero sus metabolitos se excretan en la orina y bilis con una proporción de 4:6. La semivida de excreción metabólica es aproximadamente de 1 día.

Estado estacionario.

El estado estacionario acontece tras 3-4 días y los niveles séricos de etinilestradiol son entre 30-40% superiores a la dosis única.

8. INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL****Contraindicaciones**

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no deben de utilizarse en presencia de cualquiera de las patologías abajo enumeradas. Si alguna de ellas se da durante el uso de AOC, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente:

- Presencia o antecedentes de tromboembolismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) con o sin factores de riesgo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Presencia o antecedentes de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) o estadios prodrómicos (por ejemplo: ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición hereditaria o adquirida a trombosis venosa o arterial, tal como Proteína C activada, falta de APC resistente, deficiencia de antitrombina, deficiencia de Proteína C, deficiencia de Proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Presencia de factores de riesgo para una trombosis arterial
- Hipertensión grave.
- Diabetes complicada con micro o macro angiopatía.
- Dislipoproteinemia grave.
- Enfermedades malignas o sospecha de estas en órganos genitales o mamas dependiente de esteroides sexuales.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no han vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Migraña con síntoma focal neurológico.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Advertencias y Precauciones

Antes de empezar o reanudar el tratamiento de anticonceptivos orales combinados a la mujer se le debe realizar un historial clínico completo, así como ver antecedentes familiares, y el embarazo ha de ser descartado. Se tomará la tensión y se le hará un examen clínico considerando si procede las contraindicaciones y las advertencias (ver advertencias en esta sección). La mujer deberá conservar el prospecto del envase y seguir sus indicaciones. La frecuencia y naturaleza de los chequeos para cada mujer serán establecidos y adaptados según cada caso individual.

Advertencias

General

Las mujeres deberían de ser advertidas de que los contraceptivos orales no protegen frente al VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual (ETS).

Si existe cualquiera de los factores de riesgo citados a continuación deberán evaluarse los efectos beneficiosos obtenidos del uso de AOC frente a posible riesgos para cada mujer, y comentarse con ella antes de que decida el inicio de su uso. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estos trastornos o factores de riesgo, la mujer debe de ponerse en contacto con el médico y será él quien decida si debe interrumpirse el uso del contraceptivo.

1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con su no utilización. El exceso de riesgo TEV es máximo durante el primer año en que una mujer utiliza por primera vez un anticonceptivo oral combinado. Este incremento de riesgo es menor que el riesgo de TEV asociado a la gestación, que se calcula en 60 casos por 100.000 embarazos. Los TEV resultan mortales en el 1-2% de las ocasiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, principalmente a una dosis de 30 microgramos y una progestina como gestodeno, tienen un mayor riesgo de TEV que aquellas que usan un anticonceptivo oral combinado con bajo contenido en etinilestradiol (<50 mcg.) y la progestina levonorgestrel.

Para AOC que contienen 30 microgramos de etinilestradiol combinado con desosgestel o gestodeno comparado con aquellos que contienen menos de 50 microgramos de etinilestradiol y levonorgestrel, el riesgo relativo de TEV ha sido estimado en un rango entre 1.5 y 2.0. La incidencia de TEV para levonorgestrel en AOC con una dosis inferior a 50 microgramos de etinilestradiol es aproximadamente de 30 casos cada 100.000 mujeres en edad de uso. Para Prenal Comprimidos Recubiertos, la incidencia es de aproximadamente 30-40 casos cada 100.000 mujeres en edad de uso, p. ej. de 10-30 casos adicionales por cada 100.000 mujeres por año de uso. El impacto relativo sobre el número de casos adicionales sería mayor en mujeres durante el primer año de uso de AOC cuando el riesgo con todos los AOC es el más alto.

Las trombosis de otros vasos sanguíneos han sido notificadas raramente, p.ej. hepáticos, mesentéricos, renales o venas o vasos a arterias de la retina en usuarios de anticonceptivos. No hay consenso si la aparición de estos casos está relacionada con el uso de AOC.

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:

- La edad.
- Los antecedentes familiares (es decir, tromboembolismo venoso en hermanos o progenitores de una edad relativamente precoz). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, debe remitirse a la mujer a un especialista para obtener su opinión antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.
- La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²)
- La inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones se recomienda suspender la administración de AOC (en casos de cirugía prolongada, al menos cuatro semanas antes) y no reiniciarla hasta que hayan transcurrido dos semanas tras la recuperación total del movimiento.
- No hay acuerdo sobre el posible papel de la tromboflebitis y venas varicosas en la etiología del tromboembolismo venoso.

El uso de anticonceptivos orales combinados, en general, se ha asociado con un mayor riesgo de infarto

agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular, riesgo que está fuertemente influido por la presencia de factores de riesgo (por ejemplo: tabaco, presión arterial alta y la edad) (véase también a continuación). Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de trombosis arterial aumenta con:

- La edad
- El tabaco (cuanto más se fuma y mayor es la edad, mayores son los riesgos, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- Hipertensión

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENATAL COMPRESOS RECUBIERTOS

- Enfermedad de las válvulas cardíacas
- Fibrilación auricular
- Antecedentes familiares (p. ej. Trombosis arterial en un hermano o en un progenitor a edad temprana). Si se sospecha de una predisposición hereditaria, la mujer debe de ser remitida al especialista antes de decidir el uso de algún anticonceptivo hormonal.

Los síntomas de la trombosis venosa o arterial puede incluir:

- Dolor y/o edema en una sola pierna.
- Dolor torácico intenso súbito, el cual puede irradiar al brazo izquierdo o no.
- Falta de respiración repentina.
- Tos de inicio repentino.
- Cefalea no habitual, intensa y prolongada.
- Pérdida de visión súbita parcial o total.
- Diplopía.
- Lenguaje desestructurado o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsiones focales.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo.
- Alteraciones motoras.
- Abdominopatía aguda.

Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras enfermedades las cuales han sido relacionadas con alteraciones circulatorias incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.

El aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodromático de un episodio cardiovascular) puede ser motivo para la suspensión inmediata del AOC.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial son resistencia a la proteína C activada (PCA), mutación del Factor V de Leiden, hiperhomocisteinemia, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Cuando se considera el riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que un adecuado tratamiento de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es más alto que el asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

2. Tumores

Cáncer de cuello uterino

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, pero persiste la controversia sobre el grado en que este hallazgo puede atribuirse a los efectos de confusión generados por la conducta sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS***Cáncer de mama*

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se ha notificado un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que reciben tratamiento con AOC.

Después de suspender la administración de AOC, el incremento de riesgo desaparece gradualmente en 10 años. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el mayor número de cánceres de mama diagnosticados en las mujeres que reciben tratamiento con AOC o que lo han recibido recientemente es pequeño en relación con el riesgo de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre la causalidad. El patrón de aumento de riesgo observado puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en usuarias que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a ser menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han utilizado.

Tumores hepáticos

Se ha informado de la aparición de tumores hepáticos benignos y malignos en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales peligrosas para la vida. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor abdominal superior intenso, si hay hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman AOC.

3. Otras enfermedades

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

En el caso de alteración aguda o crónica en la función hepática, el uso de Prenal Comprimidos Recubiertos debe de ser interrumpido hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Las hormonas esteroideas son muy mal metabolizadas en pacientes con trastornos hepáticos.

Aunque se han notificado pequeños aumentos en la presión arterial en mujeres que reciben AOC, son raras las elevaciones clínicamente relevantes, no obstante si la hipertensión clínica desarrollada durante el uso de AOC persiste, deberá suspenderse el tratamiento y tratar la hipertensión. El tratamiento se reanudará cuando se considere oportuno, si es posible conseguir valores de presión normales con el tratamiento antihipertensivo.

Se han notificado que los siguientes trastornos aparecen o empeoran durante el embarazo y con la administración de AOC, aunque los datos sobre una posible asociación con el consumo de AOC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionado con colestasia, litiasis biliar, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.

Los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa.

Debe vigilarse cuidadosamente a las mujeres diabéticas mientras tomen AOC.

Revisado por: _____
Revisado por: _____

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Prenal Comprimidos Recubiertos contienen lactosa y sacarosa. Los pacientes con antecedentes familiares de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deberían de tomar este medicamento.

Se han asociado al uso de AOC un empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia (ver sección 4.5 interacciones), la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico.

Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la luz ultravioleta mientras reciban AOC.

Los preparados a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se toma Prenal Comprimidos Recubiertos, ya que existe un riesgo de disminución de la concentración plasmática y del efecto clínico de Prenal Comprimidos Recubiertos (ver sección 4.5).

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir en caso de olvido de la toma de los comprimidos, diarrea grave o vómitos (ver sección 4.2) o uso de otro medicamento (ver sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones con fármacos que dan lugar a un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales pueden desembocar en un sangrado intermenstrual y en un fallo anticonceptivo. Esto se ha establecido con hidantoínas, barbitúricos, pirimidona, carbamacepina y rifampicina. También se sospecha que ocurre con oxcarbamacepina, topiramato, felbamato, ritonavir y griseofulvina. El mecanismo de esta interacción parece estar basado en las propiedades de la inducción de enzimas hepáticas de estos fármacos. La inducción enzimática máxima no se ve generalmente hasta las 2-3 semanas del comienzo del tratamiento pero puede mantenerse durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento.

También se han notificado casos de fallos anticonceptivos con antibióticos tales como ampicilinas y tetraciclinas. El mecanismo de este efecto no ha sido clarificado.

En mujeres en tratamiento de corta duración con alguno de los tipos de medicamentos arriba mencionado o con alguno de ellos aisladamente debe utilizarse temporalmente un método barrera además del AOC, es decir, durante el tiempo de administración concomitante del fármaco y durante los 7 días después de interrumpir el tratamiento. Para mujeres que toman rifampicina debe utilizarse un método barrera adicional además del AOC durante el tiempo de administración de rifampicina y durante los 28 días después de su interrupción. Si el tratamiento concomitante con otro medicamento dura más que la duración de un envase de anticonceptivos, la mujer debe comenzar el siguiente envase sin hacer el periodo de descanso.

Para usuarias de medicamentos inductores de enzimas hepáticas, debe advertirse la necesidad de otras medidas anticonceptivas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Las pacientes que estén tomando Prenal Comprimidos Recubiertos no deben de tomar simultáneamente otro tipo de medicinas alternativas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que puede producir una pérdida potencial del efecto anticonceptivo. Se han encontrado casos de hemorragia por privación y embarazos no deseados. Esto se debe a que la hierba de San Juan incrementa, por inducción enzimática, la cantidad de enzimas que metabolizan al medicamento. El efecto de la inducción puede durar al menos 1 o 2 semanas después de finalizado el tratamiento con *Hypericum*.

Efectos de los AOC en otros fármacos: los contraceptivos orales pueden interferir en el metabolismo de otros fármacos. Su efecto por consiguiente puede ser aumento (ciclosporina) o disminución (lamotrigina) de la concentración plasmática y tisular.

Embarazo y lactancia

Prenal Comprimidos Recubiertos está contraindicado durante el embarazo. Si el embarazo ocurre durante la toma de medicación con Prenal Comprimidos Recubiertos, estos han de retirarse inmediatamente.

Los estudios epidemiológicos indican que no aumenta el riesgo de anomalías congénitas en niños de mujeres que emplearon anticonceptivos orales antes del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos recientes tampoco indican efectos teratogénicos cuando se toman inadvertidamente durante el embarazo.

Los esteroides anticonceptivos pueden influir en la lactancia ya que pueden disminuir la cantidad y la composición de la leche materna. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y sus metabolitos pueden ser excretados de la leche materna. Es aconsejable no usar esteroides anticonceptivos hasta que el niño haya dejado de mamar.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes que se han encontrado (>1/10) son sangrado irregular, náuseas, aumento de peso, disminución de la leche y dolor de cabeza. Esto ocurre normalmente al comienzo del tratamiento y es transitorio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

FOLLETO DE INFORMCIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clase órgano	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)	Rara (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy rara (≥1/100.000)
Trastornos en el sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo			
Trastornos oculares	Irritación ocular cuando se usan lentes de contacto. Trastornos visuales			
Trastornos del oído			Otosclerosis	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	Colelitiasis	Pancreatitis
Trastornos de la piel	Acné		Cloasma	
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hiperlipidemia		
Trastornos vasculares	Migraña	Hipertensión	Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Metabólicos	Aumento de peso Retención de líquidos			
Trastornos del sistema inmune			Lupus eritematoso	
Trastornos del sistema reproductor	Sangrado irregular Amenorrea Hipomenorrea Tensión mamaria		Cambios en la secreción vaginal	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Depresión Irritabilidad			

Los siguientes efectos adversos también se han encontrado en mujeres que han tomado AOC:

- Tromboembolismo venoso, p.ej. una trombosis venosa pélvica o en las piernas y embolismo pulmonar.
- Trastornos arteriales tromboembólicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRENAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Tumores hepáticos.
- Trastornos del tejido cutáneo: cloasma.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre las usuarias de AOC. Un cáncer de mama es poco frecuente entre mujeres de menos de 40 años. La relación que pueda guardar el uso de AOC y el cáncer de mama no se ha establecido.

9. INFORMACION TOXICOLOGICA.

Sintomas

No se han reportado efectos adversos graves tras sobredosificación. Los síntomas que se pueden relacionar son: náuseas, vómitos y sangrado vaginal.

Tratamiento.

No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

Rango de Toxicidad

Las dosis en intoxicaciones agudas son desconocidas. Las dosis tóxicas en humanos no ha sido establecidos.

10.- BIBLIOGRAFIA.

Ficha Técnica "GESTINYL 30-75 microgramos COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - N.R.68672 " de Monografías oficiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [en línea], www.aemps.gob.es [consulta 17.12. 3012]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**