



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

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

DISPOSICIÓN Nº

4584

BUENOS AIRES, **12 AGO 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015456-09-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BAYER SCHERING PHARMA AG, representada por BAYER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O.Decreto 177/93).



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

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

DISPOSICIÓN N°

4584

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

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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.

Por ello;

J A



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

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

DISPOSICIÓN N°

4584

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 QLAIRA y nombre/s genérico/s ESTRADIOL Y DIENOGEST, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BAYER S.A., representante de BAYER SCHERING PHARMA AG, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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.

J A



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

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

DISPOSICIÓN N° **4584**

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

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


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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese 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 N°:1-0047-0000-015456-09-6

DISPOSICIÓN N°: **4584**

g


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



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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4584

Nombre comercial: QLAIRA

Nombre/s genérico/s: ESTRADIOL Y DIENOGEST

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SCHERING GMBH & Co.
PRODUKTIONS KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DOOBERINSTRASSE 20, 99427
WEIMAR, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

País de Procedencia: ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PQUE.
INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: QLAIRA

Clasificación ATC: G03FA15.



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

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

4584

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPTIVO ORAL.

COMPRIMIDOS AMARILLO OSCURO:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 3 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 3 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 48.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG,
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG,
ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168
MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG, TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.584
MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO AMARILLO 0.292 MG

COMPRIMIDOS ROJOS:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 2 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 2 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 47.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG,
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG,
ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168
MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.83694
MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO ROJO 0.3906 MG

COMPRIMIDOS AMARILLO CLARO:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 3 MG.



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

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

4584

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 3 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 46.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168 MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG, TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.83694 MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO AMARILLO 0.3906 MG.

COMPRIMIDOS ROJO OSCURO:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 50.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168 MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG, TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.5109 MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO ROJO 0.3651 MG.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR BLANCO SIN HORMONAS CONTIENE:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: -----.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 52.1455 MG, ALMIDON DE MAIZ 24 MG, POVIDONA 25 3.0545 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG,



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

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

4584

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.0112 MG, TALCO 0.2024 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.7864 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER.

Presentación: ENVASE CALENDARIO CONTIENE: 1 BLISTER CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: 2 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO OSCURO, 5 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO, 17 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO CLARO. 2 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS DE COLOR BLANCO SIN HORMONAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CALENDARIO CONTIENE: 1 BLISTER CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: 2 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO OSCURO, 5 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO, 17 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO CLARO. 2 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS DE COLOR BLANCO SIN HORMONAS.

Período de vida Útil: 60 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 10 °C. hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SCHERING GMBH & Co. PRODUKTIONS KG.



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

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

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DOOBERINSTRASSE 20, 99427
WEIMAR, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

País de Procedencia: ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PQUE.
INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

4584

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



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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4584

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

4584



PROYECTO DE PROSPECTO

QLAIRA®
VALERATO DE ESTRADIOL/DIENOGEST
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN:

26 comprimidos recubiertos que contienen hormonas, en el siguiente orden:

2 comprimidos de color amarillo oscuro, cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato 48,360 mg, almidón de maíz 14,400 mg, almidón de maíz pregelatinizado 9,600 mg, povidona 25 4,000 mg, estearato de magnesio 0,640 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,5168 mg, macrogol 6.000 0,3036 mg, talco 0,3036 mg, dióxido de titanio 0,5840 mg, pigmento de óxido férrico amarillo 0,2920 mg.

5 comprimidos de color rojo, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato 47,360 mg, almidón de maíz 14,400 mg, almidón de maíz pregelatinizado 9,600 mg, povidona 25 4,000 mg, estearato de magnesio 0,640 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,5168 mg, macrogol 6.000 0,3036 mg, talco 0,3036 mg, dióxido de titanio 0,83694 mg, y pigmento de óxido férrico rojo 0,03906 mg.

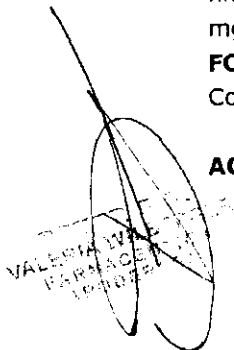
17 comprimidos de color amarillo claro, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato 46,360 mg, almidón de maíz 14,400 mg, almidón de maíz pregelatinizado 9,600 mg, povidona 25 4,000 mg, estearato de magnesio 0,640 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,5168 mg, macrogol 6.000 0,3036 mg, talco 0,3036 mg, dióxido de titanio 0,83694 mg, pigmento de óxido férrico amarillo 0,03906 mg.;

2 comprimidos de color rojo oscuro, cada uno con 1 mg de valerato de estradiol y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato 50,360 mg, almidón de maíz 14,400 mg, almidón de maíz pregelatinizado 9,600 mg, povidona 25 4,000 mg, estearato de magnesio 0,640 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,5168 mg, macrogol 6.000 0,3036 mg, talco 0,3036 mg, dióxido de titanio 0,5109 mg, pigmento de óxido férrico rojo 0,3651 mg.;

2 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas con la siguiente composición: lactosa monohidrato 52,1455 mg, almidón de maíz 24,000 mg, povidona 25 3,0545 mg, estearato de magnesio 0,800 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,0112 mg, talco 0,2024 mg, dióxido de titanio 0,7864 mg.;

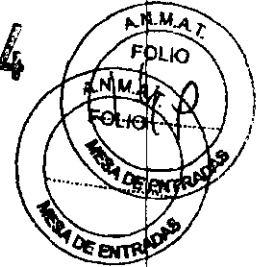
FORMA FARMACÉUTICA
Comprimidos recubiertos.

ACCIÓN TERAPÉUTICA



ALFAR S.A.
Sede y Fábrica en (1918) Mar del Plata
CALLE 100 N.º 1000
CÓDIGO POSTAL 7600
TEL. (0223) 4211111
FAX (0223) 4211111

4584



Anovulatorio.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

- Anticoncepción oral

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

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

Además de la protección anticonceptiva, hay evidencia de un menor riesgo reducido de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también aplica a los AOC que contienen valerato de estradiol.

En un estudio clínico comparativo, el porcentaje de mujeres que experimentan sangrado intracíclico fue de 10 a 18% por ciclo entre las mujeres que utilizaban Qlaira, en comparación con el 10 al 17% por ciclo entre las mujeres bajo tratamiento con el comparador (0,020 mg de Etinilestradiol y 0,100 mg de Levonorgestrel). El uso de Qlaira se asoció con un sangrado menstrual más corto y más ligero así como una reducción general en días de sangrado frente al comparador.

En un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos se ha demostrado que la frecuencia de diagnóstico de TEV oscila entre 8 y 10 por 10,000 mujeres-año en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol). Los datos más recientes sugieren que la frecuencia de diagnóstico de TEV es aproximadamente 4.4 por 10,000 mujeres-año en las no usuarias de AOC no embarazadas y oscila entre 20 y 30 por 10,000 mujeres embarazadas o en posparto.

El estrógeno en Qlaira es valerato de estradiol, un profármaco del 17β-estradiol natural humano (1 mg de valerato de estradiol corresponde a 0,76 mg de 17 β-estradiol). Por tanto, el componente estrogénico usado en este AOC es diferente de los estrógenos generalmente usados en los AOC que son los estrógenos sintéticos etinilestradiol o su precursor mestranol, que contienen un grupo etinil en posición 17 alfa. Este grupo es responsable de la alta estabilidad metabólica, pero también de los mayores efectos hepáticos.

VALEATO DE ESTRADIOL

RECEIVED
VICI DE LA GUARANDA
FARMACIA
CALLE DE LA GUARANDA
CALLE DE LA GUARANDA



Qlaira tiene efectos hepáticos menores en comparación con un AOC trifásico que contenga EE/LNG. Se demostró que era menor el impacto en las concentraciones de SHBG y en los parámetros de la coagulación. En combinación con dienogest, el valerato de estradiol ocasiona un aumento de la HDL, mientras que las concentraciones del colesterol de las LDL están ligeramente disminuidas.

Dienogest es un progestágeno potente oral y parenteralmente que tiene además efectos antiandrogénicos parciales. Sus propiedades estrogénicas, antiestrogénicas y androgénicas son insignificantes. Como resultado de la estructura química especial, se obtiene un espectro farmacológico de acción que combina las ventajas más importantes de los 19-nor progestágenos y de los derivados de la progesterona. Se investigó la histología endometrial en un subgrupo pequeño de mujeres en un estudio clínico después de 20 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales. Los resultados eran acordes con los cambios endometriales típicos descritos para los AOC que contienen EE.

Propiedades farmacocinéticas

• Dienogest

Absorción

El dienogest administrado oralmente es absorbido rápida y casi completamente. Las concentraciones séricas máximas de 90,5 ng/ml se alcanzan en aproximadamente 1 hora después de la administración oral del comprimido de Qlaira que contiene 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest. La biodisponibilidad es aproximadamente 91%. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 1 – 8 mg.

La toma concomitante de alimentos no tiene efecto clínicamente relevante en la tasa ni en el grado de absorción de dienogest.

Distribución

Una fracción relativamente alta de 10% de dienogest circulante está presente en forma libre, con aprox. el 90% estando unido no específicamente a la albúmina. Dienogest no se une a las proteínas transportadoras específicas SHBG y CBG. Por tanto, no hay posibilidad de que la testosterona sea desplazada de su unión a la SHBG ni el cortisol de su unión a la CBG. En consecuencia, es improbable cualquier influencia en los procesos de transporte fisiológico de los esteroides endógenos. El volumen de distribución en estado estable ($V_{d,ss}$) de dienogest es 46 l después de la administración intravenosa de 85 µg de 3H-dienogest.

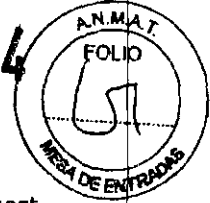
Metabolismo

Dienogest es metabolizado casi completamente por las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación), con la formación de metabolitos endocrinológicamente inactivos en su mayoría. Los metabolitos son excretados muy rápidamente, de modo que el dienogest inalterado en el plasma es la fracción dominante.

La depuración total después de la administración intravenosa de 3H-dienogest se calculó en 5,1 l/h.

VALERATO DE ESTRADIOL
3 mg + 2 mg
Dienogest 3 mg

ANONIMO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
CALLE 100 N.º 100
CALLE 100 N.º 100
CALLE 100 N.º 100



Eliminación

La vida media plasmática de dienogest es aproximadamente 11 horas. Dienogest se excreta en forma de metabolitos con una relación urinaria a fecal de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. Después de la administración oral, el 42% de la dosis se elimina en las primeras 24 h y el 63% en 6 días por excreción renal. Un 86% de la dosis se excreta en forma combinada por orina y heces después de 6 días.

Condiciones de estado estable

La farmacocinética de dienogest no es influenciada por las concentraciones de SHBG. El estado estable se alcanza después de 3 días de la misma dosis de 3 mg de dienogest en combinación con 2 mg de valerato de estradiol. Las concentraciones séricas mínimas, máximas y promedio de dienogest en estado estacionario son 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml y 33,7 ng/ml, respectivamente. La tasa media de acumulación del ABC (0-24h) se determinó que era 1,24.

• Valerato de estradiol

Absorción

El valerato de estradiol es absorbido completamente después de la administración oral. La escisión a estradiol y ácido valérico ocurre durante la absorción por la mucosa intestinal o en el transcurso del primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol y sus metabolitos estrona y estriol. Concentraciones séricas máximas de estradiol de 70,6 pg/ml se alcanzaron entre 1,5 y 12 horas después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg de valerato de estradiol el día 1.

La toma concomitante de alimentos no tiene efecto clínicamente relevante en la tasa ni en el grado de absorción de valerato de estradiol.

Metabolismo

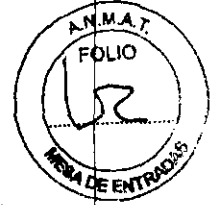
El ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Después de la administración oral, aproximadamente el 3% de la dosis es directamente biodisponible como estradiol. El estradiol sufre un amplio efecto de primer paso y una parte considerable de la dosis administrada se metaboliza desde su paso por la mucosa gastrointestinal. Junto con el metabolismo presistémico en el hígado, aproximadamente el 95% de la dosis administrada oralmente es metabolizada antes de entrar en la circulación sistémica. Los metabolitos principales son estrona, sulfato de estrona y glucurónido de estrona.

Distribución

En suero el 38% de estradiol está unido a la SHBG, 60% a la albúmina y 2-3% circula en forma libre. El estradiol puede inducir ligeramente las concentraciones séricas de SHBG de un modo dependiente de la dosis. El día 21 del ciclo de tratamiento, la SHBG era aproximadamente 148% de la basal y disminuyó hasta aproximadamente 141% de la basal el día 28 (fin de la fase placebo). Un volumen aparente de distribución de aproximadamente 1,2 l/kg se determinó después de la administración IV.

VALERIA
FARMACIA

FARMACIA
FARMACIA
FARMACIA
FARMACIA
FARMACIA



Eliminación

La vida media plasmática del estradiol circulante es aproximadamente 90 minutos. Sin embargo, después de la administración oral la situación difiere. Debido al gran reservorio circulante de glucurónidos y sulfatos de estrógenos, así como a la recirculación enterohepática, la vida media terminal del estradiol después de la administración oral representa un parámetro compuesto que es dependiente de todos estos procesos y está en el rango de alrededor de 13-20 h.

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, siendo excretado en las heces aproximadamente el 10%.

Condiciones de estado estable

La farmacocinética del estradiol está influenciada por las concentraciones de SHBG. En las mujeres jóvenes, las concentraciones plasmáticas medidas de estradiol son una combinación del estradiol endógeno y del estradiol generado a partir de Qlaira. Durante la fase de tratamiento de 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, las concentraciones séricas máximas y promedio de estradiol en estado estable son 66,0 pg/ml y 51,6 pg/ml, respectivamente. Durante todo el ciclo de 28 días, se mantuvieron concentraciones mínimas estables de estradiol que oscilaban entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

Vía oral

Pauta Posológica

Cómo tomar Qlaira

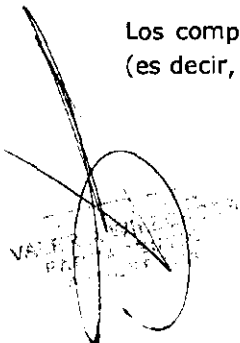
Si se toman correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta del comprimido.

Los comprimidos 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. Los comprimidos se tomarán de forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. El envase posterior se empezará el día después del último comprimido del envase calendario anterior. El sangrado por privación suele dar comienzo durante la toma de los últimos comprimidos de un envase calendario y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase. En algunas mujeres, el sangrado empieza después de haber tomado los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

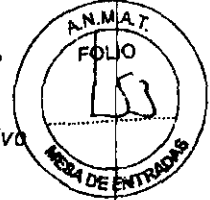
Cómo empezar a tomar Qlaira

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

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual).



MYTEL S.A.
 Calle Guzmán 202 - 21050401 Milano
 TELEFONICA CASARÓ
 FARMACIA
 CO-ORDINADORA TÉCNICA
 Y/O FARMACIA PROFESIONAL Nº 12.116



- *Si antes se ha usado un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC), anillo vaginal o parche transdérmico.*

La mujer debe comenzar con Qlaira el día después de haber tomado el último comprimido que contiene hormonas de su AOC anterior. Si ha usado antes un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe comenzar la toma de Qlaira el día que se retire el anillo o el parche.

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

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice un método de barrera durante los 9 primeros días de toma de comprimidos.

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

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

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

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y Lactancia"

Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 a 28 después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 9 primeros días de la toma de comprimidos. 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

Se pueden ignorar los comprimidos recubiertos olvidados de color blanco sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas.

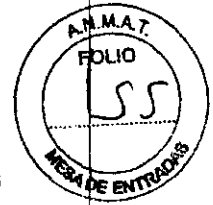
Los siguientes consejos sólo se refieren **al olvido en la toma de comprimidos con hormonas**:

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

Si la toma de un comprimido se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, **incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez**. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual.

BEYER S.A.
 RICARDO GILGÉSIO 3722 - (SUCURSAL) MONTE
 VERGÍNICA CASARÓ
 FARMACÉUTICA
 CO-ORDENADORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL 117.000.119

VALERIA
 FARMACIA



Si la mujer olvidó tomar comprimidos y después no tiene sangrado por privación al final del envase calendario/comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

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

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido con hormonas, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, tomar el comprimido o comprimidos adicionales que necesite de otro envase.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Qlaira está sólo indicada después de la menarquia.

Pacientes geriátricos

No procede. Qlaira no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Qlaira está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Ver también la sección "Contraindicaciones".

Pacientes con insuficiencia renal

Qlaira no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

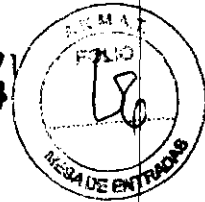
No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- 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.: evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- La presencia de un (varios) factor(es) de riesgo severo(s) o múltiple(s) para trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

VALENTINA
BARRERA
APDO.

VERÓNICA CASARDO
RESERVA

4584



- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia severa.
- 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).
- Tumores malignos, conocidos o sospechados, influenciados por esteroides sexuales (p. ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal de causa desconocida.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes que decida comenzar a usar el producto. 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 del AOC.

No hay estudios epidemiológicos sobre los efectos de los AOC con estradiol/valerato de estradiol. Las siguientes advertencias y precauciones se deducen de datos clínicos y epidemiológicos de AOC con etinilestradiol (EE). No se sabe si estas advertencias y precauciones se aplican a Qlaira.

- Trastornos circulatorios

Se desconoce actualmente el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) durante el uso de Qlaira.

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

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimido recubierto de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que

[Handwritten signature]
D. VALERIO
D. VALERIO
D. VALERIO
D. VALERIO
D. VALERIO

SAVIER S.A.
Calle Bolívar 352 - C. BARRIO Muro
VALERIO S. SARD
FARMACIA
CO-ORDINADORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10.119

4 5 8 7



- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AOC (al menos cuatro semanas antes en caso de una cirugía programada) y no reanudarlo hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa
- tabaquismo (a mayor consumo importante y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión arterial;
- migraña;
- enfermedad valvular cardiaca;
- fibrilación auricular;

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre embarazo y lactancia ver la sección "Embarazo y Lactancia").

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

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

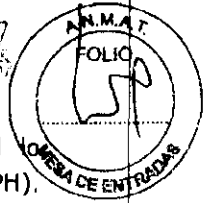
Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la Proteína C Activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardioplipina, anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado con el uso de AOC de baja dosis (<0,05 mg de etinilestradiol).

[Handwritten signature]
S. P. ...

[Handwritten signature]
S. P. ...

4384



• Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, p. ej.: tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Según un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

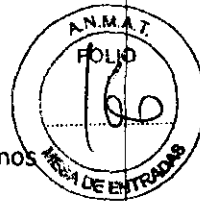
• Otras condiciones

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

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

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis.

AN.M.A.T.
COMESA DE ENTRADAS
VENÓNICA CARRASO
PARACETOLÓGICA
ECONOMISTA TÉCNICA
ARTÍCULO PROFESIONAL N° 13.119



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

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan <math><0,05\text{ mg}</math> 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.

Cada comprimido recubierto de color amarillo oscuro, rojo, amarillo claro o rojo oscuro que contiene hormonas de este medicamento tiene 46, 45, 48 ó 44 mg de lactosa por comprimido, respectivamente. Cada comprimido recubierto de color blanco sin hormonas contiene 50 mg. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa, que siguen una dieta exenta de lactosa, deben de tener en cuenta esta cantidad.

Examen/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiándose 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 la situación individual de 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 VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

REVISADO POR
 Ricardo Gutiérrez DP22 (Médico) Médico
 ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA
 Y OBSTETRICIA
 INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 VENEZUELA



Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir p. ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos recubiertos que contienen hormonas (ver: "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos recubiertos que contienen hormonas (ver: "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") o si toma medicación concomitante (ver: "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo

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

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

Es posible que en algunas mujeres no se produzca sangrado por privación durante la fase de comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes del primer sangrado por privación que falta o si no se presentan dos sangrados por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

• Efectos de otros medicamentos sobre Qlaira

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo oral. Las mujeres tratadas con fármacos inductores de las enzimas microsomales o con algunos antibióticos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo que dure la administración del medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

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

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

VIAJEROS

SECRETARÍA DE SALUD
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE ALIMENTOS
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE PRODUCTOS QUÍMICOS Y TECNOLÓGICOS
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



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

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

- **Antibióticos (interferencia con la circulación enterohepática):**

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

Sustancias que interfieren con el metabolismo de los anticonceptivos hormonales combinados (Inhibidores enzimáticos)

Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

Los inhibidores conocidos del CYP3A4, como antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol), cimetidina, verapamilo, macrólidos (p. ej., eritromicina), diltiazem, antidepresivos y jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dienogest.

Las concentraciones plasmáticas de estradiol y dienogest en estado estable aumentaron en un estudio que investigó el efecto de los inhibidores del CYP3A4 (ketokonazol, eritromicina). La coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor, produjo un aumento del 186% del ABC (0-24h) en estado estable para dienogest y un aumento del 57% para estradiol. Cuando se coadministró con eritromicina, un inhibidor de moderada potencia, el ABC (0-24h) de dienogest y estradiol en estado estable aumentaron un 62% y 33%, respectivamente.

• **Efectos de Qlaira en otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de determinados fármacos (p. ej. lamotrigina) y pueden ocasionar concentraciones tisulares y plasmáticas aumentadas o disminuidas. Sin embargo, en base a los datos *in vitro*, la inhibición de las enzimas del CYP por Qlaira, a la dosis terapéutica, es poco probable.

Otras 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

VALERIA GARCÍA
FARMACÉUTICA

BEVER S.A.
Ricardo Gutiérrez 2004 - Tel. (0985) 310000 Manabí
VIA CAJONIL, CABAJO
FARMACÉUTICA
QUIMIOFARMACIA TECNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro los límites normales del laboratorio.

Nota: Debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes, para identificar interacciones potenciales.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Qlaira no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Qlaira, debe interrumpir su administración. No obstante, estudios epidemiológicos realizados a gran escala con AOC con EE 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.

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto no se recomienda 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos más serios asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

En la Tabla 2 se exponen los eventos adversos (EA) según las clasificaciones por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA).* Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. Los eventos adversos se registraron en 3 ensayos clínicos de fase III (N=2.266 mujeres en riesgo de embarazo) y se consideraron al menos posiblemente relacionadas causalmente con el uso de Qlaira.

VALEP
FARM.
S.A.

REVISADO S.A.
Mesa de Entradas
Mesa de Entradas
Mesa de Entradas
Mesa de Entradas
Mesa de Entradas

4584

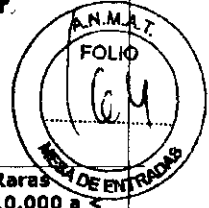
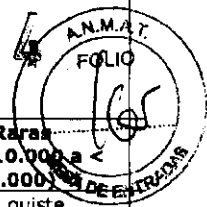


Tabla 2, eventos adversos, ensayos clínicos de fase III, N= 2.266 mujeres (100,0%)

Clase de órgano o sistema	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**
Infecciones e infestaciones		Infección fúngica Candidiasis vaginal Infección vaginal	Candidiasis Herpes simple Síndrome de histoplasmosis ocular presunta Tinea versicolor Infección del tracto urinario Vaginitis bacteriana Infección micótica vulvovaginal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Retención de líquidos Hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión/humor depresivo Libido disminuida Trastorno mental Cambio de humor	Inestabilidad emocional Agresión Ansiedad Disforia Libido aumentada Nerviosismo Inquietud Trastorno del sueño Estrés
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ¹	Mareos	Trastorno de la atención Parestesia Vértigo
Trastornos oculares			Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial Migraña ²	Varices sangrantes Sofocos, bochornos Hipotensión arterial Flebotomía
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ³	Diarrea Náusea Vómitos	Estreñimiento Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares			Alanina aminotransferasa aumentada Hiperplasia nodular focal del hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Prurito ⁴ Exantema ⁵	Reacción alérgica cutánea ⁶ Cloasma Dermatitis Hirsutismo Hipertricosis Neurodermatitis Trastorno de la pigmentación Seborrea Trastorno cutáneo ⁷
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda Espasmos musculares Sensación de pesadez
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Molestias mamarias ⁸ Dismenorrea Sangrado intracíclico (metrorragia) ⁹	Crecimiento mamario Nódulo mamario Displasia cervical Sangrado uterino disfuncional Dispareunia Enfermedad fibroquística de la mama Menorragia	Neoplasia benigna de la mama Quiste de mama Sangrado coital Galactorrea Hemorragia genital Hipomenorrea Retraso menstrual

VALEA
FARMACIA

SECRETARÍA DE SALUD
COORDINACIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN
VALERIA CALVARO
COORDINADORA TÉCNICA
COORDINACIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN



Clase de órgano o sistema	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
		Trastorno menstrual Quiste ovárico Dolor pélvico Síndrome premenstrual Leiomioma uterino Espasmo uterino Flujo vaginal Sequedad vulvovaginal	Rotura de quiste ovárico Sensación de ardor vaginal Sangrado uterino / vaginal incluyendo manchado Olor vaginal Molestias vulvovaginales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos generales y afecciones del punto de administración		Irritabilidad Edema	Dolor torácico Fatiga Malestar
Pruebas complementarias	Aumento de peso	Disminución de peso	

*Se anota el término MedDRA (versión 10,0) más apropiado para describir un cierto evento adverso. No se anotan sinónimos o trastornos relacionados, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.
 ** Todos los EA expuestos en la categoría "raros" ocurrieron sólo en 1 a 2 voluntarias, siendo < 0,1%

- ¹ incluyendo cefalea tensional
- ² incluyendo migraña con aura y migraña sin aura
- ³ incluyendo distensión abdominal
- ⁴ incluyendo prurito generalizado y exantema prurítico
- ⁵ incluyendo exantema maculoso
- ⁶ incluyendo dermatitis alérgica y urticaria
- ⁷ incluyendo tirantez de la piel
- ⁸ incluyendo mastalgia, alteraciones en los pezones y dolor en los pezones
- ⁹ incluyendo menstruación irregular

Además de los eventos adversos mencionados antes, también se ha producido eritema nodoso, eritema multiforme, secreción e hipersensibilidad mamaria bajo el tratamiento con AOC con EE. Aunque estos síntomas no se notificaron durante los estudios clínicos realizados con Qlaira, sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que también ocurran con este tratamiento.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado eventos adversos serios por sobredosis. Los síntomas que pueden presentarse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos recubiertos que contienen hormonas son: náusea, vómito y, en chicas jóvenes, ligero sangrado vaginal. No hay antídotos 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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

VALERIA...

... S.A.
 ...
 ...
 ...



INCOMPATIBILIDADES:

Ninguna

INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE

Este medicamento está destinado solo para mujeres después de la menarquía y antes de la menopausia.

Antes de usar este medicamento lea esta información detenidamente. Si posee una situación especial como ser alguna enfermedad, si está tomando otros medicamentos o si tiene alguna duda: **CONSULTE A SU MÉDICO.**

¿Cómo tomar Qlaira?

Tome un comprimido de Qlaira cada día, si es necesario con un poco de agua. Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos, pero debe de tomar los comprimidos aproximadamente a la misma hora todos los días. Siga la dirección de la flecha del envase de cartera hasta que se hayan tomado los 28 comprimidos. Comience el siguiente envase sin interrupción.

¿Cuándo es posible que no esté protegida frente al embarazo?

- Si han transcurrido más de 12 horas de retraso en la toma de un comprimido o si ha olvidado tomar más de un comprimido en este envase de cartera.
- Por favor, consulte también el diagrama de píldoras olvidadas que aparece más abajo y en el apartado "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido" del prospecto.

Nota: Si han transcurrido menos de 12 horas de retraso en la toma de un comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. Tome el comprimido tan pronto como se dé cuenta de ello y continúe tomando los comprimidos de nuevo a la hora habitual.

Si tiene vómito o diarrea intensos:

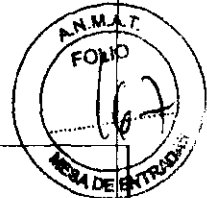
- Por favor, consulte la información del apartado "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales" del prospecto.

DÍA	COLOR	Principios a seguir si se olvida <u>un</u> comprimido durante más de 12 horas:
1 - 2	Comprimidos de color amarillo oscuro	Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significara tomar dos comprimidos el mismo día)
3 - 7	Comprimidos de color rojo	Continuar con la toma de comprimidos de manera regular
8 - 17	Comprimidos de color amarillo claro	Anticoncepción adicional durante los primeros 9 días
18 - 24	Comprimidos de color amarillo claro	Desechar el envase calendario actual y comenzar inmediatamente con el primer comprimido de un envase calendario nuevo
		Continuar con la toma de comprimidos de manera regular

FARMACIA S.A. COLERA

FARMACIA S.A. COLERA

4584



		regular
		Anticoncepción adicional durante los primeros 9 días
25 - 26	Comprimidos de color rojo oscuro	Tomar inmediatamente el comprimido olvidado y el comprimido siguiente como siempre (incluso si esto significara tomar dos comprimidos el mismo día) No es necesaria anticoncepción adicional
27-28	Comprimidos blancos (placebos)	Desechar el comprimido olvidado y continuar la toma de comprimidos como siempre No es necesaria anticoncepción adicional

"Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas"

PRESENTACIÓN

Envase calendario que contiene: 1 blister con 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos de color amarillo oscuro, 5 comprimidos de color rojo, 17 comprimidos de color amarillo claro, 2 comprimidos de color rojo oscuro, 2 comprimidos de color blanco sin hormonas.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.
Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por:

Schering GmbH & Co. Prod. KG
D-99427 Weimar,
Döbereiner Straße 20 and RieBnerstraße 12b,
Alemania

Bajo licencia de:

Bayer Schering Pharma AG - Alemania

Importado y comercializado por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado No.:
Revisión fecha:

Versión Qlaira CCDS 04_06.May.2010

[Handwritten signature]
BAYER S.A.
LABORATORIO S.A.
LABORATORIO S.A.
LABORATORIO S.A.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - BARRIO DEL MAURO
CABA - BUENOS AIRES
FARMACIA
C.O.B.A. N.º 13.118
MATRÍCULA PROFESIONAL N.º 13.118

4584



PROYECTO DE ROTULO

QLAIRA®
VALERATO DE ESTRADIOL/DIENOGEST
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

28 comprimidos recubiertos

Posología e instrucciones: ver prospecto adjunto. - Conservar a temperatura no mayor a 30°C. - Manténgase fuera del alcance de los niños. - Acción Terapéutica: Anovulatorio

Composición: Cada envase calendario contiene 26 comprimidos recubiertos que contienen hormonas en el siguiente orden: 2 comprimidos de color amarillo oscuro cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol; 5 comprimidos de color rojo cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest; 17 comprimidos de color amarillo claro cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest; 2 comprimidos de color rojo oscuro cada uno con 1 mg de valerato de estradiol.

2 comprimidos recubiertos color blanco sin hormonas.

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona 25, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 6.000, talco, dióxido de titanio (E171, C.I. 77891), pigmento amarillo de óxido de hierro (E172, C.I. 77 492) y/o pigmento rojo de óxido de hierro (E172, C.I. 77 491) c.s.

Elaborado por:

Schering GmbH & Co. Prod. KG Weimar Alemania

Bajo licencia de:

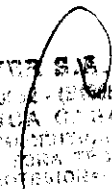
Bayer Schering Pharma AG, Alemania

Importado y comercializado por:

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, Prov. de Bs As,
Argentina. - Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No.


BAYER S.A.
RICHARDO GUTIERREZ 3652
PROV. DE BUENOS AIRES
ARGENTINA


BAYER S.A.
RICHARDO GUTIERREZ 3652
PROV. DE BUENOS AIRES
ARGENTINA



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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-015456-09-6

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4584, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por BAYER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: QLAIRA

Nombre/s genérico/s: ESTRADIOL Y DIENOGEST

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SCHERING GMBH & Co. PRODUKTIONS KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DOOBERINSTASSE 20, 99427 WEIMAR, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

País de Procedencia: ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PQUE. INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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



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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: QLAIRA

Clasificación ATC: G03FA15.

Indicación/es autorizada/s: ANTICONCEPTIVO ORAL.

COMPRIMIDOS AMARILLO OSCURO:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 3 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 3 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 48.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168 MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG, TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.584 MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO AMARILLO 0.292 MG

COMPRIMIDOS ROJOS:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 2 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 2 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 47.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168 MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.83694



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

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

MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO ROJO 0.3906 MG

COMPRIMIDOS AMARILLO CLARO:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 3 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG, DIENOGEST 3 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 46.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG,
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG,
ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168
MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG, TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO
0.83694 MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO AMARILLO 0.3906 MG.

COMPRIMIDOS ROJO OSCURO:

Concentración/es: VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 50.36 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG,
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9,6 MG, POVIDONA 25 4 MG,
ESTEARATO DE MAGNESIO 0.64 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5168
MG, MACROGOL 6000 0.3036 MG, TALCO 0.3036 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.5109
MG, PIGMENTO DE OXIDO FERRICO ROJO 0.3651 MG.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE COLOR BLANCO SIN HORMONAS CONTIENE:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

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

Genérico/s: -----.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 52.1455 MG, ALMIDON DE MAIZ 24 MG, POVIDONA 25 3.0545 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.0112 MG, TALCO 0.2024 MG, DIÓXIDO DE TITANIO 0.7864 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER.

Presentación: ENVASE CALENDARIO CONTIENE: 1 BLISTER CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: 2 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO OSCURO, 5 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO, 17 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO CLARO. 2 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS DE COLOR BLANCO SIN HORMONAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CALENDARIO CONTIENE: 1 BLISTER CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: 2 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO OSCURO, 5 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO, 17 COMPRIMIDOS DE COLOR AMARILLO CLARO. 2 COMPRIMIDOS DE COLOR ROJO OSCURO Y 2 COMPRIMIDOS DE COLOR BLANCO SIN HORMONAS.

Período de vida Útil: 60 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 10 °C. hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

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

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SCHERING GMBH & Co.
PRODUKTIONS KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: DOOBERINSTRASSE 20, 99427
WEIMAR, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

País de Procedencia: ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PQUE.
INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a BAYER S.A. el Certificado N° 55724, en la Ciudad de Buenos
Aires, a los _____ días del mes de 12 AGO 2010 de _____, siendo su vigencia por
cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4584


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