

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACIA**



C I M E

CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

Ciudad Universitaria (5000) Córdoba - Tel: 351-4334127/ 63 int 110

Fax: 351-4334127 - E-mail: cimecord@dco.fcq.unc.edu.ar

DATOS DEL SOLICITANTE:

FICHA N°: F116-07

NOMBRE: AURELIO F. GARCÍA ELORRIO

FECHA: 5/09/07

Hora:

DIRECCIÓN: Deán Funes 883 entre piso N° 2

Tel.: 153669924

Fax:

E-mail:

INSTITUCIÓN

CONSULTANTE

- U.N.C.
- Fac. de Cs. Químicas
- Fac. de Cs. Médicas
- Ministerio de Salud
- Consejo Médico
- Colegio de Farmacéuticos
- Industria
- Asoc. Profesionales
- Obras Sociales
- Hospital Público
- Clínica/ Sanatorio
- Farmacia Ofical
- Centros de Salud
- Ceproc

Particular

- Otros (especificar): SUFV

- Médico Hospital
- Médico Institucional
- Farmacéutico Hospital
- Farmacéutico Ofical
- Farmacéutico Institucional
- Estudiante de Farmacia
- Bioquímico
- Investigador
- Enfermero
- Abogado**
- Odontólogo
- Estudiante
- Público en gral.
- Otros (especificar): _____

TEMA DE LA CONSULTA

- Información General
- Identificación / Estructura Química
- Uso o Indicación Terapéutica
- Alternativas Terapéuticas

Nombres Comerciales / Laboratorio

- Forma Farmacéutica
- Composición
- Dosificación
- Condiciones y Vía de Administración
- Eficacia

Mecanismo de Acción / Actividad Farmacológica

- Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)
- Contraindicaciones
- OTROS (especificar):

- Precauciones / Advertencias
- Biodisponibilidad
- Farmacocinética
- Interacciones
- Compatibilidad
- Sobredosis
- Toxicología / Envenenamiento
- Embarazo / Lactancia
- Teratogenia
- Estabilidad
- Conservación / Almacenamiento
- Propiedades Físico-Químicas
- Formas de Adquisición/ comercialización

RECEPTADO POR: Mariana Caffaratti

CONSULTA:

- A) Que fármacos se encuentran a la venta en el mercado argentino como anticonceptivos de emergencia.
 B) Que mecanismos de acción tienen estos medicamentos para la FDA y la EMEA.
 C) Que mecanismos de acción tienen actualmente los anticonceptivos hormonales de uso sistémico que el laboratorio Schering Argentina comercializa en la Argentina con el nombre de Neogynon, Mirelle, Microlut, Microgynon, Triquilar, Yasmin, Miranova, Femiane, Gynovin, en las agencias oficiales internacionales: FDA y EMEA.

RESPUESTA:**A) ESPECIALIDADES MEDICINALES QUE CONTIENEN LEVONORGESTREL (DOSIS DE 0.75 MG O DE 1.5 MG.) REGISTRADAS EN ANMAT (ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA):**

Ref. 1: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [En línea] Acceso: 17/09/07 Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>

- NORGESTREL MAX BIOTENK
Composición: Cada comprimido contiene: Levonorgestrel 0.75 mg. Presentaciones: 2 comprimidos.
- OVULOL MICROSULES ARGENTINA
Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Levonorgestrel 0.75 mg. Presentaciones: Envases conteniendo 2 comprimidos recubiertos.
- POSTINOR 2 GOBBI
Composición: Cada comprimido contiene: Levonorgestrel 0.75 mg. Presentaciones: Envase conteniendo 2 comprimidos.
- SEGURITE RAFFO
Composición: Cada comprimido contiene: Levonorgestrel 0.75 mg. Presentaciones: Envase conteniendo 2 comprimidos.

B) 1. INFORMACIÓN DE LA FDA (U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)**LEVONORGESTREL**

Ref. 2: Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 12/06/03 Disponible en <http://www.cp.gsm.com>

Plan B™, a levonorgestrel-only emergency oral contraceptive, was FDA-approved in July 1999.

FDA/CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Ref. 3: FDA Approved Drugs Products (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist

LABEL AND APPROVAL HISTORY

Drug Name: PLAN B

Active Ingredient(s): LEVONORGESTREL

Form(s) and Strength(s) Available: TABLET; ORAL: 0.75MG

| <u>Drug Name and FDA Application Number</u> | <u>Dosage Form/Route</u> | <u>Strength</u> | <u>Marketing Status</u> | <u>Company</u> |
|--|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | | | | |

| | | | | |
|--|--------------|--------|------------------|---------|
| PLAN B (NDA # 021045) | TABLET; ORAL | 0.75MG | Prescription | DURAMED |
| PLAN B (NDA # 021045) | TABLET; ORAL | 0.75MG | Over-the-counter | DURAMED |

- **APPLICATION NUMBER: NDA 021045**

Ref. 4: FDA/ Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: Nda 021045 (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21-045_Plan%20B_biopharmr.pdf

CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S)

NDA 21-045

Drug/Drug Product: Plan B, levonorgestrel 0.75 mg oral tablets

Indication: Emergency Contraceptive

What is the mechanism of action?

The mechanism whereby levonorgestrel prevents pregnancy as an oral or implantable contraceptive is due to its potent progestin activity. Postcoital administration could theoretically prevent pregnancy by interfering with a number of physiological processes including ovulation, sperm transport through cervical mucus and fallopian tubes, release of pituitary gonadotropins, corpus luteum function, fertilization, embryo transport and implantation. It is not effective once the process of implantation has begun.

- **APPLICATION NUMBER: NDA 21-045/S011**

Ref. 5: FDA/ Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: Nda 021045/S011 (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021045s011_Plan_B_ClinPharmR.pdf

CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S)

NDA 21-045

Brand Name: Plan B,

Generic Name: levonorgestrel

Code: Request for switch to OTC

Formulation: tablets

Strength: 0.75 mg

Indication: Emergency Contraceptive

What is the proposed mechanism of action?

Plan B is believed to act as an emergency contraceptive principally by preventing ovulation or fertilization (by altering tubal transport of sperm and/or ova). In addition, it may inhibit implantation (by altering the endometrium). It is not effective once the process of implantation has begun.

B) 2. INFORMACIÓN DE LA EMEA (THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICAL PRODUCTS)

Ref. 6: The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Londres. Reino Unido. Acceso: 20/09/07 Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>

NOTA: Se realizó una búsqueda de información en la base de datos de la EMEA. Donde se encuentran los EPARs (The European Public Assessment Report) de productos que han sido autorizados por el sistema centralizado. No se encontró información de especialidades medicinales con levonorgestrel como principio activo.

Se consulta vía e-mail a la EMEA solicitando información sobre Levonelle, Norlevo y/o Postinor.

A continuación se presenta la repuesta de la agencia:

----- Original Message -----

From: Certificate
 To: Mariana Caffaratti
 Sent: Friday, September 21, 2007 6:44 AM
 Subject: RE: Solicitud de información

Estimada Farm. Mariana Caffaratti,

En nuestro sitio web se encuentran publicados todos los "EPARs" de productos que han sido autorizados por el sistema centralizado. Si los EPARs de los productos que usted menciona, no se encuentran en nuestra página es porque no han sido autorizados por el sistema centralizado. Quizás estos productos han sido autorizados mediante el sistema nacional por uno de los países miembro, para conseguir información sobre ellos, dirijase al estado que lo autorizó. Atentamente.

Miguel Rodriguez

CertificatesTeam
 Inspections Sector
 E.M.E.A.
 7 Westferry Circus
 Canary Wharf
 London E14 4HB
 Tel: (44-20) 7 523 7107
 Fax: 44-20 7 418 8595

 From: Mariana Caffaratti [mailto:cimecord@mail.fcq.unc.edu.ar]
 Posted At: 20 September 2007 15:20
 Posted To: Certificate
 Conversation: Solicitud de información
 Subject: Solicitud de información

Solicito por este medio me envíe la siguiente información, ya que no se encuentra disponible en el sitio Web de la EMEA: "The European Public Assessment Report" (EPAR) de Levonelle, Norlevo y Postinor. Quedo a la espera de una respuesta.
 Atte
 Farm. Mariana Caffaratti

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. AGEMED AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ref. 7: Ministerio de Sanidad y Consumo. AGEMED Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Norlevo. (on-line) España. Acceso: 24/09/07. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63738&formato=pdf&formulario=FICHAS>

FICHA TÉCNICA

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NorLevo 750 microgramos comprimidos

COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido contiene 750 microgramos de levonorgestrel.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

PROGESTÁGENOS - G03AC03

No se conoce el mecanismo de acción preciso de NorLevo. A las dosis recomendadas, se piensa que el levonorgestrel tiene su mecanismo principal evitando la ovulación y de la fertilización si la relación sexual ha tenido lugar en la fase preovulatoria, que es el momento en el que la posibilidad de fertilización es más elevada. También puede producir cambios endometriales que dificultan la implantación. No es eficaz una vez iniciado el proceso de implantación.

THE MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA)

Ref. 8: The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Public Assessment Report. Levonelle 1500 microgram Tablet (On-line) UK. Acceso:24/09/07. Disponible en:

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=28628&noSaveAs=0&Rendition=WEB

Public Assessment Report

Mutual Recognition Procedure

Levonelle 1500 microgram Tablet

| | |
|----------------------------|--|
| Product Name | Levonelle |
| Type of Application | Known active substance Initial application Full dossier, Article 8.3(i) Chemical substance Prescription only |
| Active Substance | Levonorgestrel |
| Form | Tablet |
| Strength | 1500 microgram |

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:

PROGESTOGENS

ATC code: G03AC03

The precise mode of action of Levonelle 1500 is not known.

At the recommended regimen, levonorgestrel is thought to work mainly by preventing ovulation and fertilisation if intercourse has taken place in the preovulatory phase, when the likelihood of fertilisation is the highest. It may also cause endometrial changes that discourage implantation. Levonelle 1500 is not effective once the process of implantation has begun.

C) 1. INFORMACIÓN DE LA FDA (U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)

GUIDANCE FOR INDUSTRY. LABELING FOR COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES

Ref. 9: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Labeling. Guidance for Industry. Labeling for Combined Oral Contraceptives (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/guidance/5197dft.pdf>

This guidance was developed by the Division of Reproductive and Urologic Drug Products in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration (FDA).

LABELING FOR PACKAGE INSERT

We recommend the following labeling be used for combined oral contraceptives:

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mode of action

OCs (Combined oral contraceptives) lower the risk of becoming pregnant primarily by suppressing ovulation. Other possible mechanisms may include cervical mucus changes that inhibit sperm penetration and endometrial changes that reduce the likelihood of implantation.

C) 2. INFORMACIÓN DE LA EMEA

Ref. 6: The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Londres. Reino Unido. Acceso: 20/09/07 Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>

NOTA: Se realizó una búsqueda de información en la base de datos de la EMEA. Donde se encuentran los EPARs (The European Public Assessment Report) de productos que han sido autorizados por el sistema centralizado. No se encontró información de especialidades medicinales con etinilestradiol en asociación con levonorgestrel como principios activos.

SE ADJUNTA INFORMACIÓN ADICIONAL DE UN INFORME REALIZADO POR ESTE CENTRO Y PUBLICADO EN LA REVISTA TIEMPO FARMACÉUTICO DE DICIEMBRE DE 2003

ASPECTOS MÁS IMPORTANTES DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Ref. 10: Cúchero, C.; Tesan, G.; Caffaratti, M.; Briñón, M. C. Aspectos más importantes de los anticonceptivos orales. Tiempo Farmacéutico – Revista Oficial del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba. Número 15. Diciembre 2003

Mecanismo de acción

Se admite de forma universal que la eficacia anticonceptiva casi completa de los fármacos hormonales se debe a su acción conjunta a todos los niveles: la función hipotálamo-hipofisiaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal. Sin embargo, el grado o la intensidad con que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración, de manera que un preparado determinado puede modificar sobre todo una de ellas y solo secundariamente las demás. Tabla 2.

Tabla 2: Mecanismo de acción de los principales anticonceptivos orales*

| | Inhibición de la ovulación | Inhibición del factor cervical | Efectos sobre el transporte del huevo | Influencia sobre el endometrio | Inhibición de la formación de gestágeno |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| Forma combinada monofásica | ++ | + | + | + | + |
| Forma combinada bifásica | ++ | - | + | (+) | + |
| Forma unitaria Gestágeno minipíldora | (+-) | (+-) | + | (+) | (+-) |
| Formas poscoito | - | - | + | (+-) | - |

* Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª Edición. Barcelona. España. Masson 1999

Los anticonceptivos combinados actúan fundamentalmente en el hipotálamo y la hipófisis donde inhiben la secreción de gonadotrofinas. El estrógeno inhibe la liberación de hormona folículo estimulante (FSH), suprimiendo así el crecimiento y el desarrollo foliculares; estabiliza además el endometrio, con lo que evita la aparición de hemorragias o manchados. El gestágeno suprime la secreción de hormona luteinizante (LH), impidiendo por lo tanto la ovulación y produce un engrosamiento del moco cervical que perturba la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. De forma complementaria, altera el endometrio impidiendo la anidación del blastocisto y modifica la motilidad de las trompas.

Las bajas dosis de progestágenos en los anticonceptivos orales unitarios no suprimen el pico de LH de manera fiable en todos los ciclos. Así pues, la eficacia anticonceptiva en este tipo de preparados se consigue por espesamiento del moco cervical (que impide la penetración del esperma) y por el impedimento en la proliferación del endometrio (que dificulta la implantación del óvulo fertilizado).

En relación al mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados estrógeno-progestágeno, la FDA (Food and Drug Administration) propone unificar los prospectos con la siguiente leyenda: “El principal mecanismo de acción por el cual los anticonceptivos orales combinados estrógeno-progestágeno previenen la concepción, es la supresión de la ovulación. Otros mecanismos posibles incluyen cambios en el moco cervical que inhibe la penetración de los espermias y produce alteraciones en el endometrio que reduce las probabilidades de implantación.”

REFERENCIAS

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [En línea] Acceso: 17/09/07 Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>
2. Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso:12/06/03 Disponible en <http://www.cp.gsm.com>
3. FDA Approved Drugs Products (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label.ApprovalHistory#applist>
4. FDA/ Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: Nda 021045 (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21-045_Plan%20B_biopharmr.pdf
5. FDA/ Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: Nda 021045/S011 (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021045s011_Plan_B_ClinPharmR.pdf
6. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Londres. Reino Unido. Acceso:20/09/07 Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. AGEMED Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Norlevo. (on-line) España. Acceso: 24/09/07. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63738&formato=pdf&formulario=FICHAS>
8. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Public Assessment Report. Levonelle 1500 microgram Tablet (On-line) UK. Acceso:24/09/07. Disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=GET_FILE&dID=28628&noSaveAs=0&Rendition=WEB
9. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Labeling. Guidance for Industry. Labeling for Combined Oral Contraceptives (on-line) EEUU. Acceso: 20/09/07. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/guidance/5197dft.pdf>
10. Cúchero, C.; Tesan, G.; Caffaratti, M.; Briñón, M. C. Tiempo Farmacéutico – Revista Oficial del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba. Número 15. Diciembre 2003

ACERCA DE LA RESPUESTA

Nombre de quien elaboró la consulta: Farm. Mariana Caffaratti

Costo de la búsqueda:

Quién abona la consulta:

Tiempo requerido para la misma: 16 horas

Fecha de Finalización: 25/09/07

La Consulta se resuelve: **Totalmente** Parcialmente No se resuelve

MODO DE ENTREGA

1.- ORAL: -VERBAL - TELEFÓNICA

2.- ESCRITA: - CORREO - CORREO ELECTRÓNICO - FAX - EN MANO

GUARDADO COMO: F116-07 ANTICONCEPTIVOS

Farm. Mariana Caffaratti
Profesional Especializado del Centro de
Información sobre Medicamentos

Prof. Dra. Margarita Cristina Briñón
Directora del Centro de Información sobre
Medicamentos