

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**  
**MINESSE® TABLETAS**  
**Etinilestradiol 15 mcg, Gestodeno 60 mcg**  
*Con base en CDS v 11.0*

## **1 DESCRIPCIÓN**

### **1.1 Ingredientes activos y moléculas activas**

15mcg etinilestradiol – 60mcg gestodeno

### **1.2 Clase Farmacológica y Terapéutica**

Anticonceptivos orales combinados (AOC) estrógeno- gestageno

### **1.3 Formas de dosificación y vía de administración**

Tabletas para uso oral

## **2 INDICACIONES**

Prevención del embarazo.

## **3 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

No se debe iniciar o continuar la utilización de MINESSE® si existe embarazo o se sospecha un embarazo.

### **3.1 Cómo tomar MINESSE®**

En los empaques de 28 días, las tabletas correspondientes a los días 25 a 28 no contienen ningún ingrediente activo (tabletas inactivas)

Las tabletas se deben tomar todos los días en el orden indicado en el empaque aproximadamente a la misma hora. Se debe tomar diariamente una tableta activa durante 24 días consecutivos, a continuación se toman las tabletas inactivas (placebo) durante 4 días. El siguiente empaque se debe iniciar al terminar la última tableta inactiva. En los días 2-3 después de la toma de la última tableta activa, usualmente inicia un sangrado por retiro, y puede no haber terminado antes de iniciarse el envase siguiente.

### **3.2 Cómo iniciar MINESSE®**

- **Si el mes anterior no se estaban utilizando anticonceptivos orales**


La usuaria debe empezar a tomar MINESSE® el Día 1 de su ciclo menstrual natural (es decir, el primer día de hemorragia menstrual).

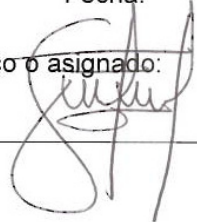
Se permite iniciar la utilización de MINESSE® los días 2 a 7 del ciclo menstrual (ej. comenzar el domingo); sin embargo, se recomienda usar un método de anticoncepción no hormonal de

### APROBACIÓN DE LABELING

<b>Material:</b>		<b>País:</b>	
R.S.	<input type="checkbox"/>	Colombia	<input checked="" type="checkbox"/>
IPP/Web	<input checked="" type="checkbox"/>		
Minificha	<input type="checkbox"/>		
Vademecum	<input type="checkbox"/>		
Inserto	<input type="checkbox"/>		

Elaborado por: Bernarda Caicedo  
Fecha: 20 Jul 2010

Aprobado por GAR o delegado:   
Fecha: 22 Jul 2010

Aprobado por Dir. Médico o asignado:   
Fecha: 22 Jul 2010

respaldo (por ejemplo, condones, espermicida) durante los primeros 7 días de utilización de MINESSE<sup>®</sup>.

- **Cambio desde otra forma de anticonceptivo oral combinado (AOC)**

Preferiblemente, la utilización de MINESSE<sup>®</sup> se debe iniciar al día siguiente de haber tomado la última tableta activa del envase del AOC previo, pero nunca después del día siguiente del intervalo normalmente libre de tabletas o de administración de tabletas inactivas del AOC previo.

- **Cambio desde un método anticonceptivo con gestágeno solamente (implante, dispositivo intrauterino [DIU], inyección)**

La usuaria puede interrumpir la utilización de la minipíldora cualquier día; la utilización de MINESSE<sup>®</sup> debe iniciarse al siguiente día. La utilización de MINESSE<sup>®</sup> debe iniciarse el mismo día en que se retira el implante de sólo gestágeno o el DIU de sólo gestágeno. La utilización de MINESSE<sup>®</sup> debe iniciarse el día en que está programada la inyección de sólo gestágeno. En cada uno de estos casos, se deberá recomendar a la usuaria la utilización de un método anticonceptivo no hormonal de respaldo durante los primeros 7 días de utilización de MINESSE<sup>®</sup>.

- **Después de un aborto en el primer trimestre**

La utilización de MINESSE<sup>®</sup> se puede iniciar inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- **Postparto**

Debido a que el periodo inmediatamente después del parto se asocia con un riesgo mayor de tromboembolia, la utilización de MINESSE<sup>®</sup> no se debe iniciar antes del día 28 después del parto en mujeres no-lactantes o que han tenido un aborto en el segundo trimestre. Se debe recomendar a la mujer utilizar un método anticonceptivo no hormonal de respaldo durante los primeros 7 días de utilización de MINESSE<sup>®</sup>. Sin embargo, si ya se han tenido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de comenzar a utilizar MINESSE<sup>®</sup> o la mujer deberá esperar a tener su primer periodo menstrual antes de iniciar la utilización de MINESSE<sup>®</sup>. Ver secciones 5.1 y 8.

### **3.3 Manejo de tabletas olvidadas**

La protección anticonceptiva puede reducirse si las tabletas activas (amarillas) se olvidan, especialmente, si las tabletas olvidadas extienden el intervalo de tableta inactiva (blanca).

- Si se olvida una tableta activa, pero se recuerda tomarla dentro de las 12 horas de la dosis usual, deberá tomarse tan pronto se recuerde hacerlo y las tabletas subsiguientes deben tomarse a la hora usual.
- Si se olvida tomar una tableta activa y se recuerda tomarla después de transcurridas 12 horas de la hora de toma usual o si se han olvidado dos o más tabletas activas, la

protección anticonceptiva probablemente se haya reducido. La usuaria debe tomar la última tableta olvidada tan pronto lo recuerde, aunque eso signifique tomar dos tabletas en un día. Se deberá continuar tomando las tabletas a la hora usual. Se debe usar un método anticonceptivo no hormonal de respaldo durante los 7 días siguientes.

Si la usuaria toma la última tableta activa antes de que haya finalizado el intervalo de 7 días durante el cual se requiere un método anticonceptivo no hormonal de respaldo, deberá descartar todas las tabletas inactivas del envase e iniciar un nuevo envase el día siguiente después de tomar la última tableta activa del envase actual. Esto evita que haya un intervalo extenso sin tabletas activas, reduciendo así el riesgo de una ovulación de escape. Es improbable que la usuaria presente una hemorragia por supresión hasta el intervalo de tabletas inactivas del nuevo envase, aunque puede presentar manchas o hemorragia por supresión los días que tome tabletas activas. Si la usuaria no presenta una hemorragia por supresión después que se hayan tomado todas la tabletas del nuevo envase, debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de reiniciar la administración de tabletas del envase siguiente.

No se requiere ninguna acción si las tabletas inactivas se olvidan durante la semana 4, siempre y cuando la primera tableta activa del siguiente envase se tome el día apropiado.

### **3.4 Consejos en caso de que ocurra vómito y/o diarrea**

Si ocurre vómito o diarrea dentro de las 4 horas después de tomar la tableta, la absorción de la tableta podría no completarse. Se requiere la utilización de tabletas de un envase de respaldo en la forma que se indica a continuación. Ver recomendaciones de Manejo de Tabletadas Olvidadas (Sección 3.3).

La usuaria debe tomar la(s) tableta(s) activa(s) necesaria(s) de un nuevo envase de repuesto.

### **3.5 Cómo demorar un periodo menstrual**

Para demorar un periodo menstrual, la usuaria debe iniciar inmediatamente un nuevo envase de MINESSE® saltándose el intervalo con tabletas inactivas. La demora puede prolongarse por el tiempo que se desee hasta que se tomen todas las tabletas del nuevo envase. Durante la demora, la usuaria tal vez presente hemorragia por supresión o manchado entre periodos. La toma regular de Minesse® se debe reiniciar después del intervalo usual de 4 días de tabletas inactivas.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Los anticonceptivos orales combinados no deben usarse en mujeres con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Tromboflebitis venosa profunda (actual o previo)
- Tromboembolia (actual o previo)
- Enfermedad cerebrovascular o de las arterias coronarias
- Valvulopatías trombogénicas,
- Desórdenes trombogénicos del ritmo.

- Trombofilias heredadas o adquiridas
- Cefalea con síntomas neurológicos focales, como aura
- Diabetes con compromiso vascular
- Hipertensión no controlada
- Carcinoma de mama conocido o sospechado, u otra neoplasia conocida o sospechada dependiente de estrógenos
- Adenomas o carcinomas hepáticos, o enfermedad hepática activa, trastornos hepáticos graves con pruebas de función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa (en la actualidad o con antecedentes de ésta)
- Embarazo conocido o sospechado
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de MINESSE®.

## 5 ADVERTENCIAS ESPECIALES

El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves por el uso de anticonceptivos orales combinados. El riesgo aumenta con la edad y cuando se fuma mucho (en estudios epidemiológicos se asoció un significativo aumento del riesgo con fumar 15 o más cigarrillos por día) y es bastante notable en mujeres mayores de 35 años. Las mujeres que usan anticonceptivos orales deben ser aconsejadas firmemente en el sentido de no fumar.

### 5.1 Trombosis arterial y venosa, y tromboembolia

El uso de AOC se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa, y eventos tromboembólicos.

La reducción al mínimo de la exposición a estrógeno y gestágeno guarda relación con los buenos principios terapéuticos. Para cualquier combinación de estrógeno/gestágeno en particular, el régimen posológico prescrito debe ser uno que contenga la menor cantidad de estrógeno y gestágeno que sea compatible con una tasa baja de fracasos y con las necesidades de la paciente individual. Las nuevas usuarias de agentes anticonceptivos orales combinados deben ser iniciadas con preparaciones que contengan menos de 50 mcg de estrógeno.

- **Trombosis venosa y tromboembolia**

El uso de anticonceptivos orales combinados incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos y trombóticos venosos.

Se han reportado eventos que incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Para información de trombosis vascular en la retina ver sección 5.2 Lesiones oculares.

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado conlleva al incremento del riesgo de eventos tromboembólicos y trombóticos venosos comparado con su no uso. Este aumento en el riesgo es menor al riesgo de eventos trombóticos y tromboembólicos venosos asociado con el embarazo, estimado en 60 casos por 100.000 mujeres-año. La tromboembolia venoso es fatal en 1 a 2% de los casos.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de tromboembolia venosa en usuarias de anticonceptivos orales con bajo contenido de estrógenos (<50 mcg de etinilestradiol) varía entre aproximadamente 20 y 40 casos por 100.000 mujeres-año; el riesgo estimado varía de acuerdo con el gestágeno. Esta incidencia es similar a los 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-año para las no usuarias.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, (particularmente 30µg), y un gestágeno como gestodeno están en mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos y trombóticos venosos comparados con aquellas que usan anticonceptivos orales combinados que contienen menos de 50µg de etinilestradiol y de levonorgestrel gestágeno. Sin embargo, los datos de otros estudios no han demostrado este aumento del riesgo.

Se ha demostrado que para los anticonceptivos orales combinados que contienen 30mcg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno comparados con aquellos que contienen menos de 50mcg de etinilestradiol y de levonorgestrel, el riesgo relativo de los eventos tromboembólicos y trombóticos venosos se encuentra entre el rango de 1,5 y 2,0. La incidencia de eventos tromboembólicos y trombóticos venosos para levonorgestrel conteniendo AOC con menos de 50mcg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres/año que los usan. Para AOC que contienen 30mcg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno la incidencia es aproximadamente 30 a 40 casos por 100.000 mujeres/año que los usan, ie, 10 a 20 casos adicionales por 100.000 mujeres/año que los usan.

Toda esta información debe ser tomada en cuenta cuando se prescribe éste AOC. Debe ser considerada cuando se consulte sobre la escogencia de métodos anticonceptivos de todos los ya mencionados.

El riesgo de eventos tromboembólicos y trombóticos venosos es más incrementado en mujeres con predisposición para trombosis venosa y tromboembolia. Debe tenerse precaución cuando se prescriben AOC para éstas mujeres.

Ejemplos de condiciones predisponentes para trombosis venosa y tromboembolia son: obesidad, cirugía o trauma con riesgo aumentado de trombosis, reciente parto o aborto del segundo trimestre, inmovilización prolongada, pacientes de mayor edad.

Factores de riesgo que pueden representar contraindicaciones para el uso de AOC, son listados en la sección 4.

Se ha reportado que el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas postoperatorias incrementa de dos a cuatro veces con el uso de AOC. El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres con condiciones predisponentes, es el doble del de mujeres que no las tienen. Si es posible, los anticonceptivos orales combinados deben suspenderse al menos cuatro semanas antes y hasta dos semanas después de una cirugía electiva, con un riesgo aumentado de trombosis, y durante la inmovilización prolongada.

Debido a que el período inmediato posparto se asocia con mayor riesgo de tromboembolia, la utilización de los AOC no se debe iniciar antes del día 28 después del parto en una mujer no lactante o que tuvo un aborto en el segundo trimestre.

- **Trombosis arterial y tromboembolia**

El uso de AOC incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos y trombóticos arteriales. Los eventos reportados incluyen infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares (ACV isquémico y hemorrágico, ataque isquémico transitorio). Para información de trombosis vascular en la retina, ver sección 5.2 Lesiones oculares.

El riesgo de eventos tromboembólicos y trombóticos arteriales es más incrementado en mujeres con factores de riesgo predisponentes.

Debe ejercerse especial precaución cuando se prescriban anticonceptivos orales combinados en mujeres con factores de riesgo para de eventos tromboembólicos y trombóticos arteriales.

Ejemplos de factores de riesgo para eventos tromboembólicos y trombóticos arteriales son: tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemias, obesidad, pacientes de mayor edad.

Las usuarias de AOC con migraña (particularmente migraña con aura) podrían estar en mayor riesgo de accidente cerebro vascular. Ver sección 4. .

Otros factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de los AOC, son listados en la sección 4.

## **5.2 Lesiones oculares**

Se han recibido informes clínicos de trombosis de retina asociada con el uso de anticonceptivos orales, la cual puede dejar una pérdida parcial o completa de la visión. Si existen signos y síntomas como cambios visuales, inicio de proptosis o diplopía, papiledema o lesiones vasculares en la retina los AOC deben ser discontinuados y debe evaluarse inmediatamente la causa.

## **5.3 Presión arterial**

Se ha reportado un aumento en la presión arterial en mujeres que toman anticonceptivos orales.

En mujeres con hipertensión, antecedente de hipertensión o de enfermedades relacionadas con hipertensión (incluidas algunas enfermedades renales), podría preferirse la utilización de otros métodos anticonceptivos. Si los AOC son usados en estos casos, se recomienda un monitoreo estrecho, si ocurriese una elevación significativa de la presión arterial, se debe suspender el anticonceptivo oral combinado.

La presión arterial elevada asociada con AOC generalmente volverá a la normalidad al suspenderse el agente, y no hay diferencia en la ocurrencia de hipertensión entre las mujeres que usaron anticonceptivos orales alguna vez y las que nunca los usaron.

Los AOC están contraindicados en mujeres con hipertensión no controlada. Ver sección 4.

## **5.4 Carcinoma de los órganos reproductivos**

### **5.4.1 Cáncer de cuello uterino**

El factor de riesgo más importante de cáncer de cuello uterino es la infección persistente por el virus del papiloma humano.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos orales combinados se asocia con un incremento en el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical o con el cáncer de cuello uterino invasivo en algunas poblaciones de mujeres. Por ejemplo, los resultados de un metaanálisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales, el riesgo relativo de cáncer de cuello uterino invasivo se incrementa con el aumento de la duración de la utilización. El riesgo relativo para las usuarias con 5 o más años de utilización con respecto a las usuarias que nunca los han utilizado fue 1,90 (intervalo de confianza del 95% 1,69 - 2,13). El riesgo relativo disminuyó después que se suspendió la utilización y a los 10 o más años no fue significativamente diferente al de las usuarias que nunca los habían utilizado. Sin embargo la controversia continúa sobre el grado hasta el cual esto pueda deberse a diferencias en el comportamiento sexual y a otros factores. En caso de sangrado genital anormal no diagnosticado se recomienda medidas de diagnóstico adecuadas.

### **5.4.1 Cáncer de mama**

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de cáncer de mama incluyen el aumento de la edad, los antecedentes familiares, la obesidad, la nuliparidad y la edad tardía para el primer embarazo a término.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos demostró un riesgo relativo levemente mayor (1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que usan AOC actualmente comparados con las no usuarias. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años después de dejar de usar el AOC. Estos estudios no proveen evidencia de causal. El patrón de aumento de riesgo notado en el diagnóstico de cáncer de mama puede deberse a una detección precoz de cáncer de mama en usuarias de AOC (debido a monitoreos clínicos realizados con mayor regularidad), a los efectos biológicos de los AOC, o una combinación de los dos. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo de contraerlo toda la vida. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que usaron estos agentes alguna vez en su vida, tienden a estar clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en las que nunca usaron AOC.

## **5.5 Neoplasia hepática/enfermedad del hígado**

En casos muy raros los adenomas hepáticos y en casos extremadamente raros el carcinoma hepatocelular puede estar asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados. Parece que el riesgo se incrementa con la duración del uso de los AOC. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte debido a hemorragia intraabdominal. Las mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con los AOC y las mujeres que desarrollan colestasis durante el embarazo son las más propensas a desarrollar colestasis con el uso de AOC. Dichas pacientes que utilizan AOC deben ser vigiladas cuidadosamente y si la colestasis recurre, se deberá suspender la utilización de los AOC.



Durante la utilización de AOC se ha reportado lesión hepatocelular. La identificación temprana de lesión hepatocelular puede disminuir la gravedad de la hepatotoxicidad al momento de interrumpir el medicamento. Si se diagnostica lesión hepatocelular, el paciente debe interrumpir sus AOC, utilizar una forma de anticoncepción no hormonal y consultar a su médico.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática podrían requerir la suspensión de la utilización de los AOC hasta que la función hepática retorne a su estado normal.

## **5.6 Migraña/cefalea**

El inicio o la exacerbación de la migraña o el desarrollo de cefaleas con un nuevo patrón que es recurrente, persistente o severo, requiere la suspensión de los anticonceptivos orales y la evaluación de la causa.

Las mujeres con migraña (especialmente con migraña con aura) que toman AOC pueden estar en mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Ver sección 4.

## **5.7 Sistema inmunitario**

### **Angionedema**

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

## **6 PRECAUCIONES**

### **6.1 Examen médicos**

Antes de iniciar la utilización de AOC, se deberá realizar una historial médico personal y familiar completo y un examen físico que incluya la medición de la tensión arterial. Se deberá realizar también un examen de las mamas, el hígado, las extremidades y los órganos pélvicos. Si la paciente ha sido sexualmente activa o si por alguna otra razón se considera indicado, se deberá realizar una citología vaginal.

Estos exámenes médicos deben repetirse al menos anualmente durante la utilización de los AOC.

La primera consulta de seguimiento deberá realizarse 3 meses después de que se hayan prescrito los AOC. En cada consulta anual, el examen debe incluir los procedimientos que fueron realizados en la consulta inicial descritos previamente.

### **6.2 Efectos sobre carbohidratos y lípidos**

Se ha reportado intolerancia a la glucosa en las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Debe monitorearse cuidadosamente a las mujeres con tolerancia a la glucosa deteriorada y que usan AOC. Ver sección 4.

Una pequeña proporción de mujeres tendrá cambios adversos en los lípidos mientras consumen AOC. La anticoncepción no hormonal debe ser considerada en mujeres con dislipidemias no controladas. Puede ocurrir hipertrigliceridemia persistente en una pequeña proporción de usuarias de AOC. Las elevaciones de los triglicéridos plasmáticos en las usuarias de AOC puede conllevar a pancreatitis y otras complicaciones.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas séricas de alta densidad (colesterol HDL), mientras que se ha reportado una reducción en el suero del colesterol con muchos agentes progestacionales. Algunos gestágenos pueden elevar los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y hacer más difícil el control de las hiperlipidemias. El efecto neto de los AOC depende del equilibrio logrado entre las dosis de estrógeno y gestágeno y la naturaleza y cantidad absoluta de gestágeno usada en el agente. La cantidad de ambas hormonas debe considerarse al escogerse un AOC.

Las mujeres tratadas por hiperlipidemia deben ser vigiladas estrechamente si deciden usar anticonceptivos orales.

### **6.3 Sangrado genital**

En algunas mujeres puede no ocurrir hemorragia por supresión durante el intervalo de toma de tabletas inactivas. Si el AOC no se ha tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de faltar la primera hemorragia por supresión o si no ocurren dos hemorragias consecutivas, debe discontinuarse la administración de las tabletas y deberá usarse un método anticonceptivo no hormonal adicional de respaldo hasta que la posibilidad de embarazo se descarte.

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados pueden presentar sangrado y manchas entre periodos, especialmente durante los primeros tres meses de uso. El tipo y la dosis de progestágeno pueden ser importantes. Si éste sangrado persiste o recurre, deben considerarse las causas no hormonales y deben indicarse las medidas diagnósticas adecuadas para descartar un embarazo, una infección, una de enfermedad maligna u otras condiciones. Si se ha excluido la patología, el uso continuado del AOC o un cambio a otra formulación pueden resolver el problema.

Algunas mujeres pueden presentar amenorrea posterior a las píldoras, (con posible anovulación), u oligomenorrea, especialmente cuando tal condición había ocurrido antes.

### **6.4 Depresión**

Las mujeres con antecedentes de depresión mientras toman anticonceptivos orales combinados, deben ser observadas cuidadosamente y deben suspender el medicamento si la depresión recurre a un grado serio. Las pacientes que desarrollan una depresión significativa mientras toman anticonceptivos orales combinados, deben suspender el medicamento y usar otro método anticonceptivo en un intento para determinar si los síntomas están relacionados con el medicamento.

### **6.5 Otros**

Las pacientes deben ser instruidas que este producto no protege contra la infección por VIH (SIDA) o enfermedades transmitidas sexualmente.

La diarrea y/o el vómito pueden reducir la absorción de las hormonas, lo que puede resultar en una disminución de las concentraciones séricas. Ver sección 3.4 y 11.

## 7 EMBARAZO

Si durante el tratamiento con AOC se presenta embarazo, se debe interrumpir su administración. No existe evidencia concluyente de que el estrógeno y el gestágeno en los AOC afecte negativamente el desarrollo del niño si se presenta accidentalmente embarazo durante la utilización de los AOC. Ver sección 4.

## 8 LACTANCIA

Se han identificado pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos en la leche de madres lactando y se han reportado algunos efectos adversos en los niños, entre ellos, ictericia y agrandamiento de mamas. Los AOC pueden afectar la lactancia ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna.

**El uso de AOC generalmente no debe recomendarse hasta que la madre lactante ha dejado completamente de amamantar a su hijo.**

## 9 USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de los AOC se ha establecido en mujeres en edad fértil. No está indicada la utilización de estos productos antes de la menarquía.

## 10 USO GERIÁTRICO

Los AOC no están indicados para utilización en mujeres posmenopáusicas.

## 11 INTERACCIONES

Interacciones entre etinilestradiol (EE) y otras sustancias pueden conllevar al aumento o disminución de las concentraciones séricas del EE respectivamente.

Las concentraciones séricas disminuidas de EE pueden causar un aumento de la incidencia de la hemorragia por escape y de irregularidades menstruales, y posiblemente reducir la eficacia de los AOC.

Durante el uso concomitante de productos que contienen EE y sustancias que puedan originar una disminución de las concentraciones séricas de EE, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo no hormonal de refuerzo (como condones y espermicida) con la administración regular de MINESSE<sup>®</sup>. En caso del uso prolongado de estas sustancias AOC, no debería ser considerado como método anticonceptivo primario.

Después de la discontinuación de las sustancias que causan una disminución en las concentraciones séricas de EE, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo no hormonal de refuerzo durante al menos 7 días. Es aconsejable el uso más prolongado de un método anticonceptivo no hormonal de refuerzo después de la discontinuación de sustancias que inducen las enzimas hepáticas microsomales, lo que conlleva a disminución en las concentraciones séricas de EE. Este proceso puede tomar

algunas semanas, hasta que la inducción enzimática haya desaparecido completamente, lo que depende de la dosis, tiempo de uso y tasa de eliminación de la sustancia inductora.

Ejemplos de sustancias que pueden disminuir la concentración sérica de EE:

- Cualquier sustancia que reduzca el tiempo de tránsito gastrointestinal y por lo tanto la absorción del EE.
- Sustancias que inducen enzimas microsomales hepáticas, tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de la proteasa, modafinil
- Hypericum Perforatum conocido como St.Johns Wort, y el ritonavir\* (posiblemente por la inducción de enzimas microsomales hepáticas)
- Ciertos antibióticos (por ejemplo: ampicilina y otras penicilinas, tetraciclina) por una reducción de la circulación enterohepática de estrógenos.

Ejemplos de sustancias que incrementan las concentraciones séricas de EE:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos para las sulfataciones en la pared GI así como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol (acetaminofén)
- Sustancias que inhiben las isoenzimas del citocromo P450 3A4 como el indinavir, el fluconazol y la troleandomicina\*

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración de los AOC.

El EE puede interferir con el metabolismo de otros medicamentos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas, o por inducción hepática del medicamento conjugado, particularmente la glucoronidación. De acuerdo con esto, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ser incrementadas (por ejemplo: ciclosporina, teofilina y corticosteroides) o disminuidas (por ejemplo, lamotrigina).

Se ha reportado que el uso oral de anticonceptivos en pacientes tratados con flunarizina incrementa el riesgo de galactorrea.

La información para prescribir de medicaciones concomitantes debe ser consultada para identificar las interacciones potenciales.

\* Aunque ritonavir es un inhibidor del citocromo P 450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha demostrado disminuir las concentraciones séricas de EE. Ver información anterior.

## **12 INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS**

Existen efectos sobre parámetros de laboratorio

El uso de anticonceptivos orales combinados puede causar ciertos cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo:

- Los parámetros bioquímicos de la función hepática (incluyendo una disminución de la bilirrubina y fosfatasa alcalina), de la función tiroidea (incremento de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> total debido al incremento de TBG, disminución de la captación por la resina del T<sub>3</sub> libre), función adrenal (incremento de cortisol plasmático, incremento de globulina unida a cortisol, disminución de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)), y función renal (incremento de creatinina plasmática y depuración de creatinina).
- Los niveles plasmáticos de proteínas (portadoras), por ejemplo, la globulina unida a corticosteroides y las fracciones lípidas/lipoproteicas
- Los parámetros del metabolismo de carbohidratos
- Los parámetros de coagulación y fibrinólisis
- Disminución de los niveles séricos de folatos

### 13 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están listadas de acuerdo con las categorías de frecuencias CIOMs:

Muy común:	≥10%
Común:	≥1% y < 10%
Poco común:	≥0.1% y < 1%
Raro:	≥0.01% y < 0.1%
Muy Raro	<0.01%

El uso de anticonceptivos orales combinados se ha asociado con mayor riesgo de:

- Eventos tromboembólicos y trombóticos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa y embolia pulmonar.
- Neoplasia intraepitelial del cuello uterino y cáncer de cuello uterino
- Diagnóstico de cáncer de mama.
- Tumores hepáticos benignos. (Ejemplo: Hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático).

Ver también sección 5 y 6

SISTEMA AFECTADO	REACCIONES ADVERSAS
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Comunes:	Vaginitis, incluida la candidiasis.
<b>Neoplasias benignas, malignas o no especificadas</b>	
Muy Raros:	Carcinoma hepatocelular
<b>Trastornos del Sistema Inmunológico</b>	
Raros:	Reacciones anafiláctica/anafilatoide que incluye casos muy raros de urticaria, angioedema, y severas reacciones con síntomas respiratorios y circulatorios.
Muy raros:	Exacerbación de lupus eritematoso sistémico Otras reacciones de

<b>SISTEMA AFECTADO</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
	posible origen inmunológico pueden ser listados en otras clases de órganos
<b>Trastornos del Sistema metabólico y nutricional</b>	
Poco Comunes:	Cambios en el apetito (aumento o disminución)
Raros	Intolerancia a la glucosa
Muy raros:	Exacerbación de la porfiria
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Comunes:	Cambios de humor incluyendo depresión, cambios en la libido
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>	
Muy comunes:	Dolor de cabeza, incluyendo migraña
comunes:	Nerviosismo; mareos
Muy raros:	Exacerbación de la corea
<b>Trastornos de los ojos</b>	
Raros:	Intolerancia a las lentes de contacto
Muy raros:	Neuritis óptica (puede llevar a pérdida parcial o completa de la visión); trombosis vascular de la retina
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy raros:	Empeoramiento de las venas varicosas
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Comunes:	Náusea; vómito; dolor abdominal
Poco Comunes:	Calambres abdominales, pesadez
Muy raros:	Pancreatitis, colitis isquémica.
Desconocida:	Enfermedad intestinal inflamatoria (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Raros:	Ictericia colestática
Muy raro:	Enfermedad vesiculobiliar, incluyendo cálculos (los anticonceptivos orales combinados pueden empeorar la enfermedad vesiculobiliar existente y pueden acelerar el desarrollo de esta enfermedad en mujeres previamente asintomáticas)
Frecuencia Desconocida	Lesión hepatocelular (por ejemplo: hepatitis, función hepática anormal)
<b>Trastornos de la Piel y apéndices cutáneos</b>	
Comunes:	Acné
Poco Comunes:	Erupción cutánea; cloasma (melasma) que puede ser persistente; hirsutismo; pérdida del cabello
Raro:	Eritema nodular
Muy raro:	Eritema multiforme
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy raro:	Síndrome hemolítico urémico
<b>Trastornos del sistema reproductivo y senos</b>	
Muy común:	Manchas y sangrado entre periodos
Comunes:	Mastalgia, sensibilidad al tacto, agrandamiento, secreción,

SISTEMA AFECTADO	REACCIONES ADVERSAS
	dismenorrea, cambios en el flujo menstrual, cambio en el ectropión cervical y secreción, amenorrea
<b>Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración</b>	
Comunes:	Retención de líquidos/edema
<b>Investigaciones</b>	
Comunes:	Cambios en el peso (aumento o disminución)
Poco Comunes:	Aumento de la presión arterial, cambios en los niveles séricos lipídicos, incluyendo hipertrigliceridemia
Raro:	Disminución en los niveles séricos de folatos (Los niveles séricos de folatos pueden verse disminuidos por la terapia anticonceptiva combinada). Esta debe ser de significancia clínica si las mujeres quedan embarazadas rápidamente después de discontinuar los AOC)

## 14 SOBREDOSIS

Los síntomas por sobredosis con AOC en adultos y niños pueden incluir náusea, vómito, sensibilidad mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga, en las mujeres puede ocurrir hemorragia por supresión. No hay un antídoto específico ni tratamientos adicionales para la sobredosis, si es necesario el síntoma es tratado directamente.

## 15 MODO DE ACCIÓN

Los anticonceptivos orales combinados actúan por supresión de las gonadotropinas. Aunque el mecanismo primario de esta acción es la inhibición de la ovulación, otras alteraciones pueden incluir cambios en el moco cervical (que aumenta la dificultad del espermatozoide de penetrar en el útero) y en el endometrio (que reduce la probabilidad de la implantación).

## 16 FARMACODINAMIA Y EFICACIA CLÍNICA

Cuando se toma consistente y correctamente, la tasa del fallo probable de AOC es 0,1% por año; sin embargo, la tasa de falla para todos los tipos de anticonceptivos orales durante el uso típico es 5% por año. La eficacia de la mayoría de los métodos de anticoncepción depende de la confiabilidad con la cual estos son usados. Es más probable que la falla del método ocurra si las tabletas del AOC son olvidadas.

Los siguientes beneficios no anticonceptivos para la salud, relacionados con el uso de anticonceptivos orales combinados, son apoyados por estudios epidemiológicos que en su mayoría utilizaron fórmulas anticonceptivas orales que contenían dosis mayores de 35 mcg de etinilestradiol o de 50 mcg de mestranol.

Efectos sobre la menstruación:

- Mejoría de la regularidad del ciclo menstrual
- Reducción de la pérdida de sangre y disminución de la incidencia de anemia ferropénica.
- Reducción de la incidencia de dismenorrea.

Efectos relacionados con la inhibición de la ovulación

- Reducción de la incidencia de quistes ováricos funcionales
- Reducción en la incidencia de embarazos ectópicos

Otros beneficios no contraceptivos para la salud:

- Reducción de la incidencia de fibroadenomas y enfermedad fibroquística de la mama.
- Reducción de la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria
- Reducción de la incidencia de cáncer del endometrio
- Reducción de la incidencia de cáncer ovárico
- Reducción de la incidencia del acné

## 17 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

### 17.1 Absorción

EE:

- Se absorbe rápida y completamente después del tracto gastrointestinal.
- La biodisponibilidad es de aproximadamente un 40-60%
- Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 30-45pg/mL son alcanzadas dentro de 1 a 2 horas

G

- Se absorbe rápida y completamente después desde el tracto gastrointestinal.
- La biodisponibilidad es de aproximadamente un 99%
- Las concentraciones pico del suero de aproximadamente 2-6mg/mL son alcanzadas después de 1 hora de ingestión

### 17.2 Distribución

EE:

- Alta unión a la albúmina sérica (aproximadamente 98%)
- Induce un incremento en las concentraciones de la globulina unida a la hormona sexual (GCHS).
- Las concentraciones séricas estables son alcanzadas durante la segunda mitad de un ciclo del tratamiento, cuando los niveles del medicamento en suero son mayores en aproximadamente 20% al compararlo con la dosis única.
- El volumen aparente de distribución es 5-18L/Kg

G:

- Primariamente se une a la globulina fijadora de hormona sexual - GCHS (50-70%) y en menor grado a la albúmina sérica.
- Sólo del 1 al 2% de su concentración sérica total está presente como esteroide libre.
- El aumento inducido por el etinilestradiol en la GCHS causa un incremento de la fracción unida al GCHS y una disminución de la fracción unida a la albúmina.
- Cuando se coadministra con EE los niveles de GCHS se incrementan cuatro veces.
- El volumen aparente de distribución es 0.7 a 1,4 l/kg.



- Las concentraciones séricas estables son alcanzadas durante la segunda mitad de un ciclo del tratamiento, cuando los niveles del medicamento en el suero incrementan en cerca de 3 a 5 veces.

### 17.3 Metabolismo

EE:

- Sujeto con conjugación presistémica (mucosa intestino delgado, hígado) y circulación enterohepática.
- La 2-Hidroxilación por las enzimas del citocromo P 450 es la reacción de oxidación más importante.
- Una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucuronidos y sulfato.
- La velocidad de depuración del suero es 5-13mL/min/kg

G:

- Se metaboliza completamente por reducción del grupo 3-ceto y el doble enlace  $\Delta-4$ , y por un número de pasos de hidroxilaciones.
- El promedio de la tasa de depuración del suero es 0,8-1,0mL/min/Kg
- Cuando se coadministra con EE, no se evidencia que la presencia del gestodeno tiene algún efecto significativo sobre la cinética de EE.

### 17.4 Eliminación

EE:

- Los niveles séricos del gestodeno disminuyen en dos fases.
- La vida media terminal es aproximadamente 16-18 horas.
- Los metabolitos son excretados ampliamente en las heces que en la orina.
- La vida media de excreción es de 1 día

G:

- Los niveles séricos del gestodeno disminuyen en dos fases.
- La vida media terminal de disposición se caracteriza por una vida media de 17-20 horas.
- Los metabolitos excretados ampliamente en la orina que en las heces.
- La vida media de excreción del metabolito es de 1 día

## REFERENCIAS

- 1 Lhteenmaki P: Influence of oral contraceptives on immediate postabortal pituitary-ovarian function. Acta Obstet Gynecol Scand 76(suppl): 1-43, 1978.
- 2 Vorherr H: Contraception after abortion and postpartum. Am J Obstet Gynecol 117(7): 1002-1025, 1973.
- 3 Lhteenmaki P et al: Coagulation factors in women using oral contraceptives or intrauterine devices immediately after abortion. Am J Obstet Gynecol 141(2): 175-179, 1981.
- 4 Guillebaud J: Contraception after pregnancy. Br J Fam Plann 16(Suppl): 16-29, 1991.
- 5 Dahlman T et al: Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. Gynecol Obstet Invest 20(1): 37-44, 1985.
- 6 Gray RH et al: Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays. J Clin Endocrin Metabol 64(4): 645-650, 1987.
- 7 Hatherley LI: Lactation and postpartum infertility: the use-effectiveness of natural family planning (NFP) after term pregnancy. Clin Reprod Fertil 3(4): 319-334, 1985.
- 8 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Need for a nonhormonal

back-up method of birth control when initiating combination oral contraceptives (COCs) following delivery or second-trimester abortion.

9 Sparrow MJ: Pill method failures. *N Z Med J* 100(818): 102-105, 1987.

10 Sparrow, MJ: Pregnancies in reliable pill takers. *N Z Med J* 102(879): 575-577, 1989.

11 Kovacs GT et al: Inadvertent pregnancies in oral contraceptive users. *Med J Aust* 150(10): 549-51, 1989.

12 Hamerlynck JVTH et al: Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives. *Contraception* 35(3): 199-205, 1987.

13 Kornaat H et al: The acceptance of a 7-week cycle with a modern low-dose oral contraceptive (Minulet®). *Contraception* 45(2): 119-127, 1992.

14 de Voogd WS: Postponement of withdrawal bleeding with a monophasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinyl estradiol. *Contraception* 44(2): 107-112, 1991.

15 Sulak PF et al: Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 89(2): 179-183, 1997.

16 World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 346: 1575-1582, 1995.

17 Pini M et al: Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenital thrombophilias. *Recenti Progressi in Medicina* 87: 331-337, 1996.

18 Koster T et al: Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Int Med* 238: 31-37, 1995.

19 Helmrich SP et al: Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 69(1): 91-95, 1987.

20 Vessey M et al: Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J* 292: 526, 1986.

21 Porter JB et al: Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *J Am Coll Obstet Gynecol* 66(1): 1-4, 1985.

22 Lidegaard O: Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynecol* 102: 153-159, 1995.

23 Thorogood M et al: Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: A case-control study. *Int J Epidemiol* 21(1): 48-52, 1992.

24 Samsioe G: Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 170(5, Part 2): 1523-1527, 1994.

25 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre casecontrol study. *Lancet* 349: 1202-1209, 1997.

26 Lewis MA et al: The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women: Results from the transnational study on oral contraceptives and the health of young women. *Contraception* 56: 129-140, 1997.

27 Stampfer MJ et al: A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 319(20): 1313-1317, 1988.

28 Rosenberg L et al: Oral contraceptive use in relation to nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 111(1): 59-66, 1980.

29 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 348(9026): 498-505, 1996.

30 Hannaford PC et al: Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke* 25(5): 935-942, 1994.

31 Heinemann LAJ et al: Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: Results from international study on oral contraceptives and health of young women. *Br Med J* 315: 1502-1504, 1997.

32 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: Results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 348(9026): 505-510, 1996.

33 Royal College of General Practitioners: Incidence of arterial disease among oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *J Royal Coll Gen Pract* 33(247): 75-82, 1983.

34 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication: Hereditary or acquired thrombophilias.

35 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication:

Headache with focal neurological symptoms, such as aura..

- 36 Milewich L: Steroid hormone receptors in gynecologic and mammary neoplasms. (in) *Gynecology and Obstetrics: Gynecologic Oncology*; JJ Sciarra, ed.; (Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1992); pp. 1-20.
- 37 Santen RJ et al: Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Reviews* 11(2): 221-265, 1990.
- 38 Dao TL et al: Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. *Cancer Res* 42: 359-362, 1982.
- 39 Lonning PE et al: Influence of plasma estrogen levels on the length of the disease-free interval in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 39(3): 335-341, 1996.
- 40 Stewart AJ et al: Modulation of the proliferative response of breast cancer cells to growth factors by oestrogen. *Br J Cancer* 66(4): 640-648, 1992.
- 41 Gao YL et al: Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in primary cervical carcinoma: Clinical and histopathologic correlates. *Am J Obstet Gynecol* 146(3): 299-306, 1983.
- 42 Holt JA et al: Estrogen and progestin binding in cytosols of ovarian adenocarcinomas. *Obstet Gynecol* 53(1): 50-58, 1979.
- 43 Gusberg SB: A strategy for the control of endometrial cancer. *Proceed Royal Coll Med* 68(3): 163-168, 1975.
- 44 King RJB: Biology of female sex hormone action in relation to contraceptive agents and neoplasia. *Contraception* 43(6): 527-542, 1991.
- 45 Rooks JB et al: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 242(7): 644-648, 1979.
- 46 Bein NN and Goldsmith HS: Recurrent massive hemorrhage from benign hepatic tumors secondary to oral contraceptives. *Br J Surg* 64: 433-435, 1977.
- 47 Klatskin G: Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 73(2): 386-394, 1977.
- 48 Hromas RA et al: Clinical and pathological comparison of young adult women with hepatocellular carcinoma with and without exposure to oral contraceptives. *Am J Gastroenterol* 80(6): 479-485, 1985.
- 49 Porter LE et al: Estrogens and progestins as tumor inducers. *Sem Liver Dis* 7(1): 24-31, 1987.
- 50 Baum JD et al: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 2: 926-928, 1973.
- 51 Janerich DT et al: Oral contraceptives and birth defects. *Am J Epidemiol* 112(1): 73-79, 1980.
- 52 Harlap S and Eldor J: Births following oral contraceptive failures. *Obstet Gynecol* 55(4): 447-452, 1980.
- 53 Krickler A et al: Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 155(5): 1072-1078, 1986.
- 54 Bracken MB et al: Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 7(4): 309-317, 1978.
- 55 Li DK et al: Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology* 51: 30-36, 1995.
- 56 US Department of Health and Human Services: The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A report of the surgeon general. US Department of Health and Human Services. Public Health Services, Office of the Secretary of Health, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (PHS) 94-50204, 1983.
- 57 Rosenberg L et al: Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. *JAMA* 253(20): 2965-2969, 1985.
- 58 Croft P and Hannaford PC: Risk factors for acute myocardial infarction in women: Evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 298: 165-168, 1989.
- 59 Layde PM and Beral V: Further analyses of mortality in oral contraceptive users: Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1: 541-546, 1981.
- 60 Goldbaum GM et al: The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA* 258(10): 1339-1342, 1987.
- 61 Farmer RDT and Preston TD: The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *J Obstet Gynaecol* 15: 195-200, 1995.
- 62 Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. *J Royal Coll Gen Pract* 28: 393-399, 1978.
- 63 Maguire MG et al: Increased risk of thrombosis due to oral contraceptives: A further report. *Am J Epidemiol* 110(2): 188-195, 1979.
- 64 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Increasing age as risk factor for venous thromboembolism, 29 Sep 2000.
- 65 Vessey MP et al: Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 3(715): 123-126, 1970.

- 66 Guillebaud J: Surgery and the pill. *Br Med J* 291: 498-499, 1985.
- 67 Robinson GE et al: Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: Implications for major surgery. *Br Med J* 302: 269-271, 1991.
- 68 The Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine Study Group: Is it advisable to discontinue oral hormonal contraceptives before elective surgery? *Der Frauenarzt* 37(7): 730-734, 1993.
- 69 Arul, GS et al: Coeliac axis thrombosis associated with the combined oral contraceptive pill: a rare case of acute abdomen. *Pediatr Surg Int* 13:258-287, 1998.
- 70 Musgrove JE et al: The contraceptive pill and major arterial emboli in a teen aged girl. *Canas Med Ass J* 99:724-725, 1968.
- 71 Delin, K et al: Multiple arterial occlusions and hypertension probably caused by an oral contraceptive: a patient in whom the development of renovascular hypertension has been followed. *Clinical Nephrology* 6: 453-457, 1976.
- 72 Holt, PM, Hollanders D: Massive arterial thrombosis and oral contraception. *British Medical J* 280:19-20, 1980.
- 73 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Transient Ischemic Attack (TIA).
- 74 Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305(12, Part 2): 672-677, 1981.
- 75 Carolei A, Marini C, De Matteis G, et al: History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet* 347: 1503-1506, 1996
- 76 Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al: Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Brit Med J* 310: 830-833, 1995.
- 77 Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al: Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women— A pooled analysis of two US studies. *Stroke* 29: 2277-2284, 1998.
- 78 Jaais F and Habib ZA: Unilateral superior ophthalmic vein thrombosis in a user of oral contraceptives. *Med J Malaysia* 49(4): 416-418, 1994.
- 79 Leong KC and Tan PL: Central retinal vein thrombosis in a woman on contraceptive pills. *Singapore Med J* 15(2): 156-157, 1974.
- 80 Varga M: Recent experiences on the ophthalmologic complications of oral contraceptives. *Ann Ophthalmol* 8(8): 925-934, 1976.
- 81 Straznicky NE et al: A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women. *J Hyperten* 16(3): 357-368, 1998.
- 82 Chasan-Taber L et al: Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 94(3): 483-489, 1996.
- 83 WHO Task Force on Oral Contraceptives: The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: comparisons with IUD. *Contraception* 40(2): 129-145, 1989.
- 84 Nichols M et al: Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 47: 367-376, 1993.
- 85 Fisch IR and Frank J: Oral contraceptives and blood pressure. *JAMA* 237(23): 2499-2503, 1977.
- 86 Dong W et al: Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertension* 15(10): 1063-1068, 1997.
- 87 Cook MR et al: Regression analysis of changes in blood pressure with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 121(4): 530-540, 1985.
- 88 Khaw KT and Peart WS: Blood pressure and contraceptive use. *Br Med J* 285: 403-407, 1982.
- 89 Royal College of General Practitioners: An interim report from the oral contraception study of the Royal College of General Practitioners. *Oral contraceptives and health*. New York, Pitman, pp. 37-42, 1974.
- 90 Royal College of General Practitioners: Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1(8012): 624, 1977.
- 91 Ramcharan S et al: Incidence of hypertension in the Walnut Creek Contraceptive Drug Study cohort. (in) *Pharmacology of steroid contraceptive drugs (Monographs of the Mario Negri Institute for Pharmacological Research Milan)*; S Garattini and HW Berendes, eds.; (New York: Raven Press, 1977), pp. 277-288.
- 92 Stampfer MJ et al: A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 319(20): 1313-1317, 1988.
- 93 Schlesselman JJ: Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 85(5, Part 1): 793-801, 1995.
- 94 Delgado-Rodriguez M et al: Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71: 368-376, 1992.
- 95 Ursin G et al: Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 344: 1390-1394, 1994.

- 96 WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives: Results from a multinational study. *Int J Cancer* 55: 228-236, 1993.
- 97 Brisson, J et al: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and highgrade lesions. *Am J of Epidemiology* 140:700-710, 1994.
- 98 de Vet HCW et al: The role of sexual factors in the aetiology of cervical dysplasia. *Int J Epidemiol* 22(5): 798-803, 1993.
- 99 Slattery ML et al: Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis. *Am J Epidemiol* 130(2): 248-258, 1989.
- 100 Berget A: Relation of dysplasia and carcinoma of the uterine cervix to age at onset of sexual life and number of coital partners. *Dan Med Bull* 25(4): 172-176, 1978.
- 101 Schneider LGP: Causes of abnormal vaginal bleeding in a family practice center. *J Fam Pract* 16(2): 281-283, 1983.
- 102 Fraser IS: Menorrhagia - a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations. *Br J Obstet Gynecol* 101(suppl 11): 3-7, 1994.
- 103 Mason E: Medical causes of abnormal vaginal bleeding. *NAACOGS Clin Issues* 2(3): 322-327, 1991.
- 104 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347: 1713-1727, 1996.
- 105 Edmondson HA et al: Liver-cell adenomas associated with the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 294(9): 470-472, 1976.
- 106 Rosenberg, L: The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 43(6): 643-652, 1991.
- 107 Yu MC et al: Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles county, California. *J Nat Cancer Inst* 83(24): 1820-1826, 1991.
- 108 Hsing AW et al: Oral contraceptives and primary liver cancer among young women. *Cancer Causes and Control* 3: 43-48, 1992.
- 109 Palmer JR et al: Oral contraceptive use and liver cancer. *Am J Epidemiol* 130(5): 878-882, 1989.
- 110 La Vecchia C et al: Oral contraceptives and primary liver cancer. *Br J Cancer* 59: 460-461, 1989.
- 111 Rannevik G et al: Effect of oral contraceptives on the liver in women with recurrent cholestasis (hepatosis) during previous pregnancies. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth* 79(12): 1128-1136, 1972.
- 112 Lindberg MC: Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Internat Med* 7: 199-209, 1992.
- 113 Orellana-Alcalde JM and Dominguez JP: Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet* 2(7476): 1278-1280, 1966.
- 114 Cohen L et al: Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology* 62(6): 1182-1190, 1972.
- 115 Drill VA: Benign cholestatic jaundice of pregnancy and benign cholestatic jaundice from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 119(2): 165-174, 1974.
- 116 Kaplowitz, N et al: Drug-Induced Hepatotoxicity. *Ann of Int Med* 104:826-839, 1986.
- 117 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Hepatocellular Injury, 28-March-2008.
- 118 Becker WJ: Migraine and oral contraceptives. *Can J Neurol Sci* 24(1): 16-21, 1997.
- 119 Larsson-Cohn U and Lundberg PO: Headache and treatment with oral contraceptives. *Acta Neurologica Scandinavica* 46(3): 267-278, 1970.
- 120 Ryan RE: A controlled study of the effect of oral contraceptives on migraine. *Headache* 17(6): 250-252, 1978.
- 121 Tzourio C et al: Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J* 310: 830-833, 1995.
- 122 The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Professional Standards. Family Planning. In: *Guidelines for Women's Health Care*. Washington, DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists; 1996.92-99.
- 123 Berkow R (ed.): Gynecology and Obstetrics. (in) *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 16th Edition; (Rahway, NJ: Merck Research Labs., 1992), p. 1775.
- 124 Watanabe RM et al: Defects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 79(5): 1277-1283, 1994.
- 125 Sheu W H-H et al: Prospective evaluation of insulin resistance and lipid metabolism in women receiving oral contraceptives. *Clin Endocrinol* 40(2): 249-255, 1994.
- 126 Godsland IF et al: The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 323(20): 1375-1381, 1990.
- 127 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Dyslipidaemia and

Combined Oral Contraceptive use.

- 128 Greenlund KJ et al: Associations of oral contraceptive use with serum lipids and lipoproteins in young women: The Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol* 7(8): 561-567, 1997.
- 129 Flint PM et al: Cardiovascular risk profiles of oral contraceptive users and nonusers: a populationbased study. *Prev Med* 24: 585-590, 1995.
- 130 Vaziri SM et al: The impact of female hormone usage on the lipid profile: The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 153: 2200-2206, 1993.
- 131 Reape, K. Justification Document: Combination Oral Contraceptives – Combination oral contraceptives (COCs), hypertriglyceridemia, and pancreatitis, 23 Aug 2001.
- 132 Parker WA: Estrogen-induced pancreatitis. *Clin Pharm* 2: 75-79, 1983.
- 133 Ranft K and Binder HH: Recurrent acute pancreatitis during pregnancy and use of oral contraceptives [German]. *Med Klin* 85(12): 715-718, 1990.
- 134 Schaefer JR et al: Oral contraceptive-induced pancreatitis in the hyperchylomicronaemia syndrome [German]. *Dtsch Med Wschr* 120: 325-328, 1995.
- 135 Staritz M et al: Oral contraception as cause of recurrent acute pancreatitis [abstract--German]. *Gastroenterology* 96: A487, 1989.
- 136 Ramos R et al: A comparative analysis of three different dose combinations of oral contraceptives. *Contraception* 39(2): 165-177, 1989.
- 137 Hill GA and Wheeler JM: Incidence of breakthrough bleeding during oral contraceptive therapy. *J Reprod Med* 36(4): 334-339, 1991.
- 138 Skouby SO: Oral contraception with a triphasic combination of gestodene and ethinyl estradiol: Results of a multi-center clinical study. *Int J Fertil* 32: 45-48, 1987.
- 139 Casper RF and Powell AN: Evaluation and therapy of breakthrough bleeding in women using a triphasic oral contraceptive. *Fertility and Sterility* 55(2): 292-296, 1991.
- 140 Latin American Oral Contraceptive Study Group: Clinical comparison of monophasic oral contraceptive preparations of gestodene/ethinyl estradiol and desogestrel/ethinyl estradiol. *Contraception* 50: 201-214, 1994.
- 141 Edelman DA et al: Comparative trials of low-dose combined oral contraceptives. *J Reprod Med* 28: 195-200, 1983.
- 142 Woods ER et al: Contraceptive compliance with a levonorgestrel triphasic and a norethindrone monophasic oral contraceptive in adolescent patients. *Am J Obstet Gynecol* 166(3): 901-907, 1992.
- 143 Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th edition, 1999, p.581-582.
- 144 Weisberg E: Fertility after discontinuation of oral contraceptives. *Clin Reprod Fertil* 1: 261-272, 1982.
- 145 Chatterjee R et al: A study of postpill amenorrhea. *Int J Gynecol Obstet* 18: 113-114, 1980.
- 146 Bracken MB et al: Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. *Fertil Steril* 53(1): 21-27, 1990.
- 147 Slap, GB: Oral contraceptives and depression: impact, prevalence and cause. *J Adolesc Health Care* 2(1): 53-64, 1981.
- 148 Royal College of General Practitioners: An interim report from the oral contraception study of the Royal College of General Practitioners. *Oral contraceptives and health*. New York, Pitman, pp. 31-36, 1974.
- 149 Herzberg BN et al: Oral contraceptives, depression and libido. *Br Med J* 3: 495-500, 1971.
- 150 Cullberg J: Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)*: 236, 1972.
- 151 Shaarawy M et al: Serotonin metabolism and depression in oral contraceptive users. *Contraception* 26(2): 193-204, 1982.
- 152 Mati JKG et al: Contraceptive use and the risk of HIV infection in Nairobi, Kenya. *Int J Gynecol Obstet* 48: 61-67, 1995.
- 153 Taitel HF and Kafri ME: A review of oral contraceptive use and the risk of HIV-transmission. *Br J Fam Plann* 20: 112-116, 1995.
- 154 Simpson JL and Phillips OP: Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations. *Adv Contracept* 6: 141-167, 1990.
- 155 Harlap S et al: Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil* 30(2): 39-47, 1985.
- 156 Magidor S et al: Long-term follow-up of children whose mothers used oral contraceptives prior to conception. *Contraception* 29(3): 203-214, 1984.
- 157 Royal College of General Practitioners: The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br J Obstet Gynaecol* 83(8): 608-616, 1976.
- 158 Vessey M et al: Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Am J Obstet Gynecol* 86(7): 548-556, 1979.

- 159 Pardthaisong T et al: Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. *Teratology* 38: 51-58, 1988.
- 160 Bracken, MB: Oral contraception and congenital malformations in offspring: A review and metaanalysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 76(3, Part 2): 552-557, 1990.
- 161 Linn S et al: Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 147(8): 923-928, 1983.
- 162 Hull VJ: The effects of hormonal contraceptives on lactation: Current findings, methodological considerations, and future priorities. *Stud Fam Plann* 12(4): 134-155, 1981.
- 163 Nilsson S et al: Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 17(2): 131-139, 1978.
- 164 Nilsson S et al: d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 129(2): 178-184, 1977.
- 165 Toddywalla VS et al: Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. *Contraception* 21(3): 217-223, 1980.
- 166 Saxena BN et al: Levels of contraceptive steroids in breast milk and plasma of lactating women. *Contraception* 16(6): 605-613, 1977.
- 167 Betrabet SS et al: Transfer of norethisterone (NET) and levonorgestrel (LNG) from a single tablet into the infant's circulation through the mother's milk. *Contraception* 35(6): 517-522, 1987.
- 168 Madhavapeddi R and Ramachandran P: Side effects of oral contraceptive use in lactating women—enlargement of breast in breast-fed children. *Contraception* 32(5): 437-443, 1985.
- 169 Curtis EM: Oral-contraceptive feminization of a normal male infant. Report of a case. *Obstet Gynecol* 23: 295-296, 1964.
- 170 World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives: Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Studies in Family Planning* 19(6): 361-369, 1988.
- 171 Koetsawang S: The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int J Gynecol Obstet* 25(Suppl): 115-127, 1987.
- 172 Lannerdal B et al: Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 33: 816-824, 1980.
- 173 WHO Task Force on Oral Contraceptives: Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. *Contraception* 30(6): 505-522, 1984.
- 174 Guillebaud J: The forgotten pill—and the paramount importance of the pill-free week. *Br J Fam Plann* 12(4 Suppl): 35-43, 1987.
- 175 Forrest JAH et al: Abnormal Drug Metabolism after barbiturate and paracetamol overdose. *BMJ* 1974; 4: 499-502.
- 176 Toverud EL et al: Differential induction of antipyrine metabolism by rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 1555 – 160.
- 177 Dossing M et al: Time course of phenobarbital and cimetidine mediated changes in hepatic drug metabolism. *Eur J Clinical Pharmacol* 1983; 25: 215 – 222.
- 178 Shenfield GM: Oral contraceptives: Are drug interactions of clinical significance? *Drug Safety* 9(1): 21-37, 1993.
- 179 Provigil Tablets (modafinil), Cephalon, Physicians' Desk Reference, 2000.
- 180 Mysoline Suspension (primidone), Elan, Physicians' Desk Reference, 2000.
- 181 Mycobutin Capsules (rifabutin), Pharmacia & Upjohn, Physicians' Desk Reference, 2000.
- 182 Baciewicz AM and Self TH: Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 144(8): 1667-1671, 1984.
- 183 Joshi JV et al: A study of interaction of a low-dose combination oral contraceptive with anti-tubercular agents. *Contraception* 21(6): 617-629, 1980.
- 184 Gupta KC and Ali MY: Failure of oral contraceptive with rifampicin. *Med J Zambia* 15(1): 23, 1980.
- 185 Back DJ et al: The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 22(5): 495-503, 1980.
- 186 Mattson RH et al: Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 256(2): 238-240, 1986.
- 187 Crawford P et al: The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 30(6): 892-896, 1990.
- 188 Cote J: Interaction of griseofulvin and oral contraceptives. *J Am Acad Dermatol* 22(1): 124-125, 1990.
- 189 McDaniel PA and Caldrony RD: Oral contraceptives and griseofulvin interactions [letter]. *Drug Intell Clin Pharm* 20(5): 384, 1986.
- 190 van Dijke CPH and Weber JCP: Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *Br Med J* 288(6424): 1125-1126, 1984.
- 191 Back DJ et al: Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 25: 527-532,

- 1988.
- 192 Rosenfeld WE et al: Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 38(3): 317-323, 1997.
- 193 Perucca E and Bialer M: The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs: Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet* 31(1): 29-46, 1996.
- 194 Ouellet D et al: Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Brit J Clin Pharmacol* 46(2): 111-116, 1998.
- 195 McDonald CK and Gerber JG: Avoiding drug interactions with antiretroviral agents (part 2). *J Resp Dis* 19(2): 103-113, 1998.
- 196 Flexner C: HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 338(18): 1281-1292, 1998.
- 197 Kakuda TN et al: Protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Am J Health-Syst Pharm* 55: 233-254, 1998.
- 198 Tseng AL and Foisy MM: Management of drug interactions in patients with HIV. *Ann Pharmacother* 31: 1040-1058, 1997.
- 199 Viracept (nelfinavir mesylate) Tablets and Oral Powder current prescribing information. (in) Physicians' Desk Reference, 53rd edition; (Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 1999); pp. 484-487.
- 200 Kerr B et al: Overview of in-vitro and in-vivo drug interaction studies of nelfinavir mesylate (NFV), a new HIV-1 protease inhibitor. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, p. 133 (abstract 373); Jan 22-26, 1997.
- 201 Corcos L: Phenobarbital and dexamthasone induce expression of cytochrome P-450 genes from subfamilies IIB, IIC, and IIIA in mouse liver. *Drug Metabolism and Disposition* 20 (6): 797-801, 1992.
- 202 Spatzenegger M and Jaeger W. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. *Drug Metabolism Reviews* 27(3), 397-417, 1995.
- 203 Fontaine, L. Justification document: Combination oral contraceptives - Interaction with St. John's wort, 11 Sep, 2000.
- 204 Ouellet D et al: Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 46:111-116, 1998.
- 205 Silber TJ: Apparent oral contraceptive failure associated with antibiotic administration. *J Adolesc Health Care* 4(4): 287-289, 1983.
- 206 Bacon JF and Shenfield JM: Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives. *Br Med J* 280(6210): 293, 1980.
- 207 Nager C and Murphy AA: Antibiotics and oral contraceptive pills. *Seminars Reprod Endocrinol* 7(3): 220-223, 1989.
- 208 Bainton R: Interaction between antibiotic therapy and contraceptive medication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61: 453-455, 1986.
- 209 Dossetor J: Drug interactions with oral contraceptives. *Br Med J* 4: 467-468, 1975.
- 210 Lipitor Tablets (atorvastatin), Pfizer Inc. Physicians' Desk Reference, 2000.
- 211 Back DJ et al: Interaction of ethinylloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J* 282(6275): 1516, 1981.
- 212 Morris JC et al: Interaction of ethinylloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J* 283(6289): 503, 1981.
- 213 Briggs MH: Megadose vitamin C and metabolic effects of the pill [letter]. *Br Med J* 283(6305): 1547, 1981.
- 214 Miners, JO et al: Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 16: 503-509, 1983.
- 215 Rogers, S et al: Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: increased plasma concentrations of ethinyl estradiol. *Br J Clin Pharmacol*: 721-725, 1987.
- 216 Periti P et al: Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 23: 106-131, 1992.
- 217 Meyboom RHB et al: Disturbance of withdrawal bleeding during concomitant use of itraconazole and oral contraceptives. *N Z Med J* 110(1049): 300, 1997.
- 218 Pillans PI and Sparrow MJ: Pregnancy associated with a combined oral contraceptive and itraconazole. *N Z Med J* 106(965): 436, 1993.
- 219 Lazar JD and Wilner KD: Drug interactions with fluconazole. *Rev Infect Dis* 12(Suppl 3): S327-S333, 1990.
- 220 Sinofsky FE and Pasquale SA: The effect of fluconazole on circulating ethinyl estradiol levels in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 178(2): 300-304, 1998.
- 221 Crixivan (indinavir sulfate) Capsules current prescribing information. (in) Physicians' Desk Reference, 53rd edition; (Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 1999); pp. 1762-1766.
- 222 Claudel S, Euvrard P, Bory R, Chavaillon A, Paliard P: Intrahepatic cholestasis following combination of triacetyloleandomycin-estrogen/progestogens. *Nouv Presse Med* 8: 1182, 1979.



- 223 Haber I and Hubens H: Cholestatic jaundice after triacetyloleandomycin and oral contraceptives. The diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase. *Acta Gastroenterol Belg* 43: 475-482, 1980.
- 224 Miguët JP, Vuitton D, Allemand H, Pessayre D, Monange C, Hirsch JP, et al: An outbreak of jaundice due to the combination troleandomycin - oral contraceptives. *Gastroenterol Clin Biol* 4: 420-424, 1980.
- 225 Fevery J, Van Steenberghe W, Desmet V, Deruyttere M, De Groote J: Severe intrahepatic cholestasis due to the combined intake of oral contraceptives and triacetyloleandomycin. *Acta Clin Belg* 38: 242-245, 1983.
- 226 Spangler AS et al: Enhancement of the antiinflammatory action of hydrocortisone by estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 650-655, 1969.
- 227 Frey BM, Schaad HJ, Frey FJ: Pharmacokinetic interaction of contraceptive steroids with prednisone and prednisolone. *Eur J Clin Pharmacol* 26: 505-511, 1984.
- 228 Nelson DH et al: Potentiation of the biologic effect of administered cortisol by estrogen treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 23: 261-265 1963.
- 229 Boekenoogen SJ, Szefer SJ, Jusko WJ: Prednisolone disposition and protein binding in oral contraceptive users. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 702-709, 1983.
- 230 Roberts RK et al: Oral contraceptive steroids impair the elimination of theophylline. *J Lab Clin Med* 101(6): 821-825, 1983.
- 231 Tornatore KM et al: Effect of chronic oral contraceptive steroids on theophylline disposition. *Eur J Clin Pharmacol* 23(2): 129-134, 1982.
- 232 Deray G et al: Oral contraceptive interaction with cyclosporine [letter]. *Lancet* 1: 158-159, 1987.
- 233 Maurer G: Metabolism of cyclosporine. *Transplant Proc* 17(suppl 1): 19-26, 1985.
- 234 Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL: Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research* 2001;47:151-4.
- 235 Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
- 236 Sibelium (flunarizine), French Prescribing Information, Janssen-Cilag, Dictionnaire Vidal, 1999.
- 237 Sibelium (flunarizine), German Prescribing Information, Janssen-Cilag, Fachinformation, 1998.
- 238 Meade TW et al: Haemostatic, lipid, and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 µg or 30 µg oestrogen. *Lancet* 2(8045): 948-951, 1977.
- 239 WHO Task Force on Oral Contraceptives: A randomized double-blind study of the effects of two lowdose combined oral contraceptives on biochemical aspects. *Contraception* 32: 223-236, 1985.
- 240 Walden CE et al: Effect of estrogen/progestin potency on clinical chemistry measures. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 123(3): 517-531, 1986.
- 241 Beck RP et al: Adrenocortical function studies during the normal menstrual cycle and in women receiving norethindrone with and without mestranol. *Am J Obstet Gynecol* 112(3): 364-368, 1972.
- 242 Brandle E et al: Influence of oral contraceptive agents on kidney function and metabolism. *Eur. Journal of Clinical Pharmacology*. 43:643-646, 1992.
- 243 Ruokonen A. et al: Effects of two oral contraceptives combinations, 0.125 mg desogestrel + 0.050 mg ethinylestradiol and 0.125 mg levonorgestrel + 0.050 mg ethinylestradiol on the adrenal function of healthy female volunteers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 13:259-265, 1982.
- 244 Ahren T. et al: Comparison of the metabolic effects of two hormonal contraceptive methods: an oral formulation and a vaginal ring. 1. Carbohydrate metabolism and liver function. *Contraception*. 24:415-427, 1981.
- 245 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Benign Liver Tumors – Focal Nodular Hyperplasia, 08-Nov-2007.
- 246 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: vaginitis, including candidiasis, 4 Oct 2000.
- 247 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: hepatocellular carcinoma, 4 Oct 2000.
- 248 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives – Adverse Reaction: anaphylactic/oid reactions including urticaria and angioedema and severe reactions with respiratory and circulatory symptoms, 4 Oct 2000.
- 249 Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: exacerbation of systemic lupus erythematosus, 4 Oct 2000.
- 250 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: changes in appetite, 4 Oct 2000.
- 251 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: glucose intolerance, 4 Oct 2000.
- 252 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: exacerbation of porphyria, 9 Oct 2000.
- 253 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: mood changes, including depression, 4 Oct 2000.

- 254 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: change in libido, 4 Oct 2000.
- 255 Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: headache, including migraines, 5 Oct 2000.
- 256 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: nervousness, 4 Oct 2000.
- 257 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: dizziness, 4 Oct 2000.
- 258 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: exacerbation of chorea, 4 Oct 2000.
- 259 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: intolerance to contact lenses, 4 Oct 2000.
- 260 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: optic neuritis, 4 Oct 2000.
- 261 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: retinal vascular thrombosis, 4 Oct 2000.
- 262 Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: aggravation of varicose veins, 9 Oct 2000.
- 263 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: nausea, 4 Oct 2000.
- 264 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: vomiting, 4 Oct 2000.
- 265 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: abdominal pain, 4 Oct 2000.
- 266 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: abdominal cramps, 4 Oct 2000.
- 267 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: bloating, 4 Oct 2000.
- 268 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: pancreatitis, 4 Oct 2000.
- 269 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Ischemic Colitis, 12-Dec-2007.
- 270 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: cholestatic jaundice, 4 Oct 2000.
- 271 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: gallbladder disease, including gallstones, 4 Oct 2000.
- 272 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: acne, 4 Oct 2000.
- 273 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: rash, 4 Oct 2000.
- 274 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: chloasma (melasma), 9 Nov 2000.
- 275 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: hirsutism, 4 Oct 2000.
- 276 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: alopecia, 4 Oct 2000.
- 277 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: erythema nodosum, 4 Oct 2000.
- 278 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: erythema multiforme, 4 Oct 2000.
- 279 Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse reaction: hemolytic uremic syndrome, 4 Oct 2000.
- 280 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: breakthrough bleeding/spotting, 4 Oct 2000.
- 281 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: breast pain, tenderness, enlargement, secretion, 4 Oct 2000.
- 282 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: dysmenorrhea, 4 Oct 2000.
- 283 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: change in menstrual flow, 4 Oct 2000.
- 284 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for

- Adverse Reaction: change in cervical ectropion and secretion, 4 Oct 2000.
- 285 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: amenorrhea, 4 Oct 2000.
- 286 Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: fluid retention/edema, 5 Oct 2000.
- 287 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: change in weight (increase or decrease), 4 Oct 2000.
- 288 Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: Increase in blood pressure, 4 Oct 2000.
- 289 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: changes in lipid levels, including hypertriglyceridemia, 4 Oct 2000.
- 290 Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: decreased folate levels, 4 Oct 2000.
- 291 Wynne NA: Oral contraceptives. *Pharm J* 201: 447, 1968.
- 292 Picchioni AL: Acute overdose of oral contraceptives. *Am J Hosp Pharm* 22: 486-487, 1965.
- 293 Francis WG and Dalzeil D: Accidental ingestion of oral contraceptives by children. *Can Med Assoc J* 92: 191, 1965.
- 294 Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Overdose: Inclusion of Adverse Events Following Overdose
- 295 Rossmannith WG et al: A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception* 56(1): 23-30, 1997.
- 296 Gaspard UJ et al: Ovarian function is effectively inhibited by a low-dose triphasic oral contraceptive containing ethinyl estradiol and levonorgestrel. *Contraception* 29(4): 305-318, 1984.
- 297 Spellacy EN et al: Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low-estrogen or a regular type of oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 137: 109-115, 1980.
- 298 Somkuti AS et al: The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 65(3): 484-488, 1996.
- 299 Chretien FC et al: Experimental study of cervical blockage induced by continuous low-dose oral progestogens. *Contraception* 22(5): 445-456, 1980.
- 300 Spona J et al: Mode of action of triphasic oral contraception. (in) *The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive*; RB Greenblatt, ed.; (MTP Press Limited, International Medical Publishers, 1980), pp. 51-68.
- 301 Trussell J and Kowal D: The essentials of contraception. (in) *Contraceptive Technology*, 17 Revised Edition, RA Hatcher et al, eds.; (New York: Ardent Media Inc., 1998), p. 211-221.
- 302 Jones EF and Forrest JD: Contraceptive failure rates based on the 1988 NSFG. *Fam Plann Perspect* 24(1): 12-19, 1992.
- 303 Trussell J and Kost K: Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Stud Fam Plann* 18: 237-283, 1987.
- 304 Brown S et al: The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. *Br J Obstet Gynaecol* 95: 905-910, 1988.
- 305 Lachnit-Fixson U: Clinical investigation with a new triphasic oral contraceptive. (in) *The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive*; RB Greenblatt, ed.; (MTP Press Limited, International Medical Publishers, 1980), pp. 99-107.
- 306 Rivera R et al: The effects of three different regimens of oral contraceptives and three different intrauterine devices on the levels of hemoglobin, serum iron and iron binding capacity in anemic women. *Contraception* 27(3): 311-327, 1983.
- 307 Larsson G et al: The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 46(4): 327-334, 1992.
- 308 Milsom I et al: The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception* 42(5): 497-506, 1990.
- 309 Lanes SF et al: Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 166: 956-961, 1992.
- 310 Vessey M et al: Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J* 294(6586): 1518-1520, 1987.
- 311 WHO Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation: A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Repro Fertil* 3(2): 131-143, 1985.
- 312 Zhang Z et al: An epidemiological study on the relationship of ectopic pregnancy and the use of contraceptives in Beijing—the incidence of ectopic pregnancy in the Beijing area. *Contraception* 50(3): 253-262, 1994.

- 313 Brinton LA et al: Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 113: 203-214, 1981.
- 314 Perdikaris AG et al: The effect of gestanone and ethinyl estradiol on benign breast disease. *Clin Exper Obstet Gynecol* 22(1): 28-31, 1995.
- 315 Wolner-Hansson P et al: Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. *Obstet Gynecol* 66: 233-238, 1985.
- 316 Panser LA and Phipps WR: Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic
- 317 WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 17: 263-269, 1988.
- 318 Vessey MP and Painter R: Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives—findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 71(6): 1340-1342, 1995.
- 319 Rosenberg L et al: A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 139(7): 654-661, 1994.
- 320 Rosenblatt KA et al: High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Eur J Cancer* 28A(11): 1872-1876, 1992.
- 321 Lemay A et al: Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 71(1): 8-14, 1990.
- 322 Mango D et al: Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 53(3): 163-170, 1996.