

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
Nordette®
30 µg Etinilestradiol / 150 µg Levonorgestrel
(Con base en CDS v 11.0)

1. DESCRIPCIÓN

PRINCIPIO ACTIVO

Etinilestradiol 30 µg – Levonorgestrel 150 µg.

1.2. CLASE FARMACOLÓGICA Y TERAPÉUTICA

Anticonceptivo oral combinado estrógeno-gestágeno (AOC).

1.3 FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Grageas de uso oral.

2. INDICACIONES

Prevención del embarazo.

3. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

3.1. CÓMO TOMAR NORDETTE®

Grageas correspondientes a los días 1 al 21 contienen ingredientes activos (grageas activas).

Las grageas deben tomarse en el orden señalado en el envase, todos los días y aproximadamente a la misma hora; debe tomarse una gragea diaria durante 21 días consecutivos. Cada nuevo envase se inicia el día después del intervalo libre de grageas de siete días. El sangrado por supresión generalmente comienza dos a tres días después de tomarse la última gragea activa y puede no haber finalizado antes de comenzar el siguiente envase.

3.2. COMO COMENZAR CON NORDETTE®


- Si el mes anterior no se estaban utilizando anticonceptivos orales

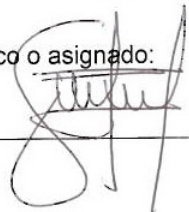
La usuaria debe empezar a tomar Nordette® el Día 1 de su ciclo menstrual natural (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual).

APROBACIÓN DE LABELING

Material:		País:	
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

Está permitido iniciar la utilización de Nordette los días 2 a 7 del ciclo menstrual (por ejemplo, comenzar el domingo), sin embargo, se recomienda la utilización de un método de anticoncepción no hormonal de respaldo (por ejemplo, condones, espermicida) durante los primeros 7 días de utilización de Nordette®.

- Cambio desde otro anticonceptivo oral combinado

Preferiblemente, la utilización de Nordette® se debe iniciar el día siguiente de la última gragea activa del anterior anticonceptivo oral combinado, pero nunca después del día siguiente del final del intervalo libre de grageas o del intervalo de grageas inactivas de su anterior anticonceptivo oral combinado (AOC).

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

La usuaria puede interrumpir la utilización de la minipíldora cualquier día; la utilización de Nordette® debe iniciarse al siguiente día. La utilización de Nordette® debe iniciarse el mismo día en que se retira el implante de sólo gestágeno o el DIU de sólo gestágeno. La utilización de Nordette® 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 siete días de utilización de Nordette®.

- Luego de un aborto del primer trimestre

La utilización de Nordette® se puede iniciar inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Postparto

Debido a que el período posparto inmediato está asociado con un riesgo mayor de tromboembolia, la utilización de Nordette® no se debe iniciar antes del día 28 después del parto en las 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 siete días de utilización Nordette®. Sin embargo, si ya se han tenido relaciones sexuales, se debe descartar un embarazo antes de comenzar a utilizar Nordette® o la mujer deberá esperar tener su primer período menstrual antes de iniciar la utilización de Nordette®. Ver secciones 5.1 y 8.

3.3. MANEJO DE LAS GRAGEAS OLVIDADAS

La protección anticonceptiva puede reducirse si se olvida la toma de las grageas y particularmente si las grageas olvidadas extienden el intervalo libre de grageas.

- Si se olvida una gragea, pero se recuerda tomarla dentro de las 12 horas de la dosis usual, deberá tomarse tan pronto se recuerde hacerlo y las grageas siguientes deben tomarse a la hora usual.

- Si se olvida tomar una gragea y se recuerda tomarla después de transcurridas 12 horas de la hora de toma usual, o si se han olvidado dos o más grageas, la protección anticonceptiva puede reducirse. La usuaria debe tomar la última gragea olvidada tan pronto lo la recuerde, aún si esto significa tomar dos grageas durante un mismo día. Se deberá continuar tomando las grageas siguientes a la hora usual. Se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal de respaldo durante los siguientes 7 días.

Si la usuaria toma la última gragea antes de que haya finalizado el intervalo de 7 días durante el cual se requiere un método anticonceptivo no hormonal de respaldo, deberá iniciar el nuevo envase inmediatamente; es decir no se debe dejar ningún intervalo sin toma de grageas entre los envases. Esto previene un lapso prolongado sin la toma de las grageas, reduciendo así el riesgo de una ovulación por escape. Es poco probable que la usuaria presente hemorragia por supresión hasta que se haya tomado todas las grageas del nuevo envase, pero puede experimentar manchado o hemorragia por supresión durante los días de toma de las grageas. Si la usuaria no presenta una hemorragia por supresión después que se hayan tomado todas las grageas del nuevo envase debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de reiniciar la toma de las grageas del envase siguiente.

3.4 RECOMENDACIÓN EN CASO DE VÓMITO Y/O DIARREA

Si ocurre vómito o diarrea durante las 4 horas siguientes a la toma de la gragea, la absorción de la gragea podría no completarse. Se requiere la utilización de grageas de un envase de respaldo en la forma que se indica a continuación. Ver recomendaciones de Manejo de Grageas Olvidadas (Sección 3.3).

La usuaria debe tomar la gragea extra necesaria de un envase nuevo.

3.5 CÓMO RETARDAR EL PERÍODO MENSTRUAL

Para retardar un período menstrual la usuaria debe iniciar inmediatamente un nuevo envase de Nordette® sin cumplir con el intervalo libre de la toma de grageas. El retardo se puede prolongar tanto tiempo como se desee hasta que se tomen todas las grageas del nuevo envase. Durante el retardo, la usuaria puede experimentar hemorragia por supresión o manchado. La toma habitual de Nordette® se debe reiniciar después del intervalo usual de 7 días sin grageas.

4. CONTRAINDICACIONES

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

- Trombosis venosa profunda (actual o previa)
- Tromboembolia (actual o previo)
- Enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria
- Valvulopatías trombogénicas
- Trastornos trombogénicos del ritmo cardíaco
- Trombofilias heredadas o adquiridas
- Cefalea con síntomas neurológicos focales, como aura

- Diabetes con compromiso vascular
- Hipertensión no controlada
- Carcinoma conocido o sospechado de seno, u otra neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada
- Carcinomas o adenomas hepáticos, o enfermedad hepática activa, trastornos hepáticos graves con pruebas de la función hepática que 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 cualquier de los componentes de Nordette®

5. ADVERTENCIAS ESPECIALES

El hábito de fumar aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias con el uso de anticonceptivos orales combinados. El riesgo aumenta con la edad y con la intensidad del hábito de fumar (en estudios epidemiológicos, el hecho de fumar 15 o más cigarrillos por día se asoció con un significativo aumento del riesgo) y está definitivamente aumentado en mujeres mayores de 35 años. Se debe recomendar no fumar a las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados (AOC).

5.1 TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA Y TROMBOEMBOLIA

El uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) está asociado con un aumento del riesgo de los eventos tromboticos arteriales y venosos y tromboembolicos.

El hecho de minimizar la exposición a los estrógenos y gestágenos está de acuerdo con los buenos principios de la terapéutica. Para cualquier combinación particular de estrógeno/gestágeno, la dosis del régimen prescrito debe ser aquella que contiene la menor cantidad posible de estrógenos y gestágenos que sea compatible con una tasa de falla baja y con las necesidades de cada paciente en forma individual.

Las nuevas usuarias de AOC deben comenzar con preparaciones que contengan menos de 50 µg de estrógeno.

- *Trombosis venosa y tromboembolia*

El uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) aumenta el riesgo de eventos venosos tromboticos y tromboembolicos. Los eventos reportados incluyen la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Para información de trombosis vascular en la retina ver sección 5.2 Lesiones oculares.

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado lleva implícito un riesgo aumentado para los eventos tromboticos venosos y tromboembolicos cuando se compara con la falta de uso. El riesgo en exceso es mayor durante el primer año en que una mujer utiliza un AOC.. Este aumento en el riesgo es menor al riesgo de eventos tromboticos y tromboembolicos venosos

asociado con el embarazo, estimado en 60 casos por 100.000 mujeres-año . La tromboembolia venosa es fatal en 1-2% 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.

El riesgo de eventos trombóticos venosos y tromboembólicos se aumenta aún más en mujeres con condiciones que predisponen a trombosis venosa o tromboembolia. Debe tenerse precaución cuando se prescriban AOC para éstas mujeres.

Ejemplos de factores de predisposición para la trombosis venosa y tromboembolia son:

- Obesidad
- Cirugía o trauma con un riesgo aumentado de trombosis
- Parto reciente o aborto de segundo trimestre
- Inmovilización prolongada
- Pacientes de mayor edad

Otros factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de los 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 factible, los anticonceptivos orales combinados deben ser descontinuados:

- Por cuatro semanas previas y dos semanas después de una cirugía electiva con alto riesgo de trombosis, y
- Durante la inmovilización prolongada.

Debido a que el período inmediato posparto inmediato se asocia con mayor riesgo de tromboembolia, la utilización de los anticonceptivos orales combinados (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 anticonceptivos orales combinados (AOC) aumenta el riesgo de eventos trombóticos arteriales y tromboembólicos. Los eventos reportados incluyen el infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares (ACV isquémico y hemorrágico, **ataque isquémico transitorio**). Para información de trombosis vascular en la retina ver sección 5.2 Lesiones oculares.

El riesgo para eventos trombóticos arteriales y tromboembólicos está aumentado en mujeres con factores de riesgo establecidos.

Se debe tener precaución al prescribir anticonceptivos orales combinados a mujeres con factores de riesgo para eventos trombóticos arteriales y tromboembólicos.

Ejemplos de factores de riesgo para estos eventos trombóticos arteriales y tromboembólicos:

Tabaquismo

- Hipertensión
- Hiperlipidemias
- Obesidad
- Edad avanzada

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC) con migraña (particularmente la migraña con aura) podrían estar en mayor riesgo de accidente cerebrovascular. 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

Con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC), se han presentado informes de trombosis vascular de la retina, la cual puede llevar a una pérdida parcial o total de la visión. Si se presentaran signos o síntomas como cambios visuales, el inicio de la proptosis o la diplopía, papiledema o lesiones vasculares de la retina, se debe discontinuar el uso de los anticonceptivos orales combinados (AOC) y la causa debe ser evaluada inmediatamente.

5.3 PRESIÓN ARTERIAL

Se ha informado de aumentos en la presión arterial en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados.

En las mujeres con hipertensión, con antecedente de hipertensión o con enfermedades relacionadas con hipertensión (incluidas algunas enfermedades renales), es preferible utilizar otro método anticonceptivo. Si se utilizan los AOC, se recomienda una estrecha monitorización, si se llegase a presentar un aumento significativo en la presión arterial, se deben suspender los AOC.

La presión arterial elevada asociada con el uso de anticonceptivos orales combinados, generalmente regresará al estado normal luego de interrumpir el uso de los AOC; parece no haber diferencia en la ocurrencia de hipertensión entre las mujeres que usaron anticonceptivos orales combinados y las que nunca los utilizaron.

El uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) está contraindicado 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.

Varios estudios sugieren que el uso de AOC puede estar asociado con un aumento del riesgo de la neoplasia cervical intraepitelial o del 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, aún continúa la controversia acerca de la implicación en la cual dichos hallazgos pueden ser debidos a diferencias en el comportamiento sexual y a otros factores. En el caso de una hemorragia genital anormal sin diagnóstico se indican las medidas diagnósticas 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 metanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró un riesgo relativo levemente mayor (1.24) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están usando anticonceptivos orales combinados (AOC) comparadas con aquellas que nunca los han usado. El riesgo aumentado desaparece gradualmente durante el curso de los siguientes 10 años después de suspender el uso de AOC. Estos estudios no proveen evidencia de causalidad. El patrón observado del riesgo aumentado de los diagnósticos de cáncer de seno, puede deberse a una detección temprana del cáncer en las usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC) (debido a una monitorización clínica más regular), a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Ya que el cáncer de seno, es raro en mujeres por debajo de los 40 años, el número en exceso de diagnósticos de cáncer de seno en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación al riesgo de cáncer de seno durante el tiempo de vida. El cáncer de seno diagnosticado en las usuarias de AOC tiende a ser menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en aquellas que nunca han sido usuarias.

5.5 NEOPLASIA HEPÁTICA/ ENFERMEDAD HEPÁTICA

Se puede asociar el uso de AOC en casos muy raros con adenomas hepáticos, y en casos extremadamente raros al carcinoma hepatocelular. El riesgo parece aumentar con la duración en el uso del AOC. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por una hemorragia intraabdominal. Las mujeres con un antecedente de una colestasis relacionado con los AOC y las mujeres que desarrollan colestasis durante el embarazo, es más probable que desarrollen colestasis al utilizar los 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

La iniciación o la exacerbación de la migraña o el desarrollo de una cefalea con un nuevo patrón que es recurrente, persistente o severo, requiere la discontinuación del AOC y la evaluación de la causa.

Las mujeres con migraña (particularmente migraña con aura) que toman AOC pueden estar en mayor riesgo de presentar un 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 EXÁMENES 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 ser repetidos 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 LOS CARBOHIDRATOS Y LOS LÍPIDOS

Se ha informado intolerancia a la glucosa en las usuarias de AOC. Las mujeres con una tolerancia alterada o con diabetes mellitus y que utilizan AOC deben ser monitorizadas cuidadosamente. 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. La hipertrigliceridemia persistente puede ocurrir en una pequeña proporción en las usuarias de AOC. Elevaciones de los triglicéridos plasmáticos en las usuarias de AOC puede conllevar a pancreatitis y otras complicaciones.

Los estrógenos aumentan las concentraciones las lipoproteínas séricas de alta densidad (Colesterol HDL), mientras que con muchos agentes progestacionales se ha reportado disminución en el colesterol HDL sérico. Algunos gestágenos pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y hacer más difícil el control de las hiperlipidemias. El efecto neto de los anticonceptivos orales combinados depende del balance alcanzado entre las dosis de estrógeno y gestágeno y la naturaleza y cantidad absoluta de gestágeno utilizados en el anticonceptivo. La cantidad de ambas hormonas debe ser considerada el elegir un anticonceptivo oral conjugado

Las mujeres que están siendo tratadas por hiperlipidemias deben vigilarse estrechamente, si ellas eligen utilizar un AOC.

6.3 SANGRADO GENITAL

En algunas mujeres la hemorragia por supresión puede no ocurrir durante el intervalo libre de grageas. Si el anticonceptivo oral combinado (AOC) no ha sido tomado de acuerdo a las indicaciones antes de que se presente la primera hemorragia por supresión, o si dos hemorragias por supresión consecutivas no se presentan, debe discontinuarse la toma de grageas y un método anticonceptivo no hormonal de respaldo debe utilizarse hasta que se descarte la posibilidad de un embarazo.

La hemorragia por disrupción/manchado pueden ocurrir en mujeres que toman AOC, especialmente durante los tres primeros meses de uso. El tipo y la dosis de gestágeno pueden ser importantes. Si este manchado es persistente o recurre, se deben considerar causas no hormonales y las medidas diagnósticas adecuadas están indicadas para descartar embarazo, infección, malignidad u otras condiciones. Si se ha excluido alguna patología, el uso continuado de los AOC o el cambio a otro tipo de formulación puede resolver el problema.

Algunas mujeres pueden presentar amenorrea post-píldora (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente cuando una de estas condiciones era una preexistencia.

6.4 DEPRESIÓN

Las mujeres con un antecedente de depresión que utilizan AOC deben ser cuidadosamente observadas y debe discontinuarse el medicamento si la depresión recurre hasta un grado serio. Las pacientes que han llegado a estar significativamente deprimidas mientras que toman los AOC, deben suspender la medicación y utilizar otro método de anticoncepción, en un intento para determinar si este síntoma está relacionado o no con el medicamento.

6.5 OTROS

A las pacientes se les debe advertir que este producto no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni contra enfermedades transmitidas sexualmente.

La diarrea y/o el vómito pueden reducir la absorción hormonal dando como resultado concentraciones séricas disminuidas. Ver secciones 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

Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o metabolitos han sido identificados en la leche de madres lactando y solo pocos efectos adversos en el niño han sido informados, los cuales incluyen ictericia y agrandamiento mamario. La lactancia se puede afectar por los AOC, porque estos podrían reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna.

El uso de AOC no se recomienda generalmente, 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

Las interacciones entre el etinilestradiol (EE) y otras sustancias pueden llevar a un aumento o descenso en las concentraciones séricas de EE, respectivamente.

La disminución en las concentraciones séricas de EE puede causar una incidencia aumentada de hemorragia por disrupción e irregularidades menstruales y pueden posiblemente reducir la eficacia del AOC.

Durante el uso concomitante de productos que contienen EE y sustancias que puedan conducir a una disminución de las concentraciones séricas de EE, se recomienda el uso de un método anticonceptivo no hormonal de respaldo (como el condón y espermicidas) en adición a la toma regular de Nordette®. En el caso del uso prolongado de dichas sustancias, los AOC no deben ser considerados como el anticonceptivo principal.

Después de la discontinuación de las sustancias que puedan llevar a la disminución de las concentraciones séricas del EE, se recomienda la utilización de un método anticonceptivo no hormonal de respaldo por lo menos durante los siete días siguientes. El uso prolongado de un método anticonceptivo no hormonal de respaldo es aconsejable después de la discontinuación de sustancias que puedan llevar a la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, las que producen disminución en las concentraciones séricas del EE. A veces puede tomar varias semanas hasta que la inducción enzimática haya desaparecido totalmente, dependiendo de la dosis, la duración de la utilización de la sustancia y la tasa de eliminación de la sustancia inductora.

Ejemplos de sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de EE:

- Cualquier sustancia que reduzca el tiempo de tránsito gastrointestinal y por lo tanto la absorción de EE.
- Sustancias que inducen las enzimas microsomales hepáticas, como son la rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoínas, dexametasona, griseofulvina, topiramato, varios inhibidores de las proteasas y modafinil
- El *Hypericum perforatum*, también conocido como la hierba de San Juan, y el ritonavir* (posiblemente por la inducción de enzimas microsomales hepáticas).
- Ciertos antibióticos (por ejemplo, ampicilina y otras penicilinas y tetraciclinas), por una disminución de la circulación enterohepática de los estrógenos

Ejemplos de sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas del EE:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos de la sulfatación en la pared gastrointestinal, como el ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol (acetaminofén).
- Sustancias que inhiben las isoenzimas del citocromo P450 3A4 como indinavir, fluconazol y troleandomicina.*.

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

El EE puede interferir con el metabolismo de otras sustancias al inhibir las enzimas microsomales hepáticas, o al inducir la conjugación hepática de los fármacos, particularmente la glucuronidación. De acuerdo a esto, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden estar ya sea aumentadas (ejemplo, ciclosporina, teofilina, corticoides) o disminuidas (por ejemplo, lamotrigina).

En pacientes tratados con flunaricina, se ha reportado que el uso concomitante de anticonceptivos orales puede aumentar el riesgo de galactorrea.

La información para prescribir los medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar las interacciones potenciales.

* A pesar de que ritonavir es un inhibidor de la citocromo P450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha mostrado una disminución de las concentraciones séricas de EE. Ver información anterior.

12. INTERFERENCIA CON EXÁMENES DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS

Efectos sobre los parámetros de laboratorio:

El uso de los AOC puede causar ciertos cambios fisiológicos que pueden verse reflejados en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo:

- Parámetros bioquímicos de la función hepática (incluyen una disminución de las bilirrubinas y fosfatasa alcalina), de la función tiroidea (aumento del T₃ total y el T₄ total debido a una TBG aumentada, disminución de la captación por resina de T₃ libre), de la función de la suprarrenal (aumento de cortisol plasmático, aumento de globulina transportadora de cortisol, disminución de la Dehidroepiandrosterona Sulfato DHEAS) y de la función renal (aumento de la creatinina plasmática y de la depuración de creatinina).
- Niveles plasmáticos de las proteínas transportadoras, globulina transportadora de corticoides y las fracciones de lípidos/ lipoproteínas
- Parámetros del metabolismo de los carbohidratos
- Parámetros de la coagulación y fibrinólisis
- Disminución de los niveles séricos de folatos

13. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla de acuerdo con las categorías de frecuencias de los 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 los AOC se ha asociado con mayor riesgo de:

- Eventos arteriales y venosos trombóticos o tromboembólicos, incluyendo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa y embolia pulmonar
- Neoplasia intraepitelial de 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 ORGÁNICO	REACCIÓN ADVERSA
INFECCIONES E INFESTACIONES	
Comunes	Vaginitis, incluyendo candidiasis
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS O NO ESPECIFICADAS	
Muy Raros:	Carcinoma hepatocelular
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE	
Raros	Reacciones anafilácticas/anafilactoideas, que incluyen casos muy raros de urticaria, angioedema, y reacciones severas con síntomas respiratorios y circulatorios
Muy raros	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico. Otras reacciones de posible origen inmunológico pueden estar listadas en otras clases de órganos
TRASTORNOS METABÓLICOS Y DE NUTRICIÓN	
Poco comunes	Cambios en el apetito (aumento o disminución)
Raros	Intolerancia a la glucosa
Muy raros	Exacerbación de la porfiria
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	
Comunes	Cambios en el humor, incluyendo depresión, cambios en la libido
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	
Muy comunes	Cefalea, incluyendo migrañas
Comunes	Nerviosidad, mareo
Muy raros	Exacerbación de la corea
TRASTORNOS VISUALES	
Raros	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy raros	Neuritis óptica*, trombosis vascular de la retina
TRASTORNOS VASCULARES	
Muy raros	Agravación de las venas varicosas
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	
Comunes	Nausea, vómito, dolor abdominal
Poco comunes	Calambres abdominales, sensación de llenura
Muy raros	Pancreatitis, colitis isquémica.
Desconocida:	Enfermedad intestinal inflamatoria (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)

SISTEMA ORGÁNICO	REACCIÓN ADVERSA
TRASTORNOS HEPATOBILIARES	
Raros	Ictericia colestática
Muy raros	Enfermedad de la vesícula biliar, que incluye litiasis**
Frecuencia Desconocida	Lesión hepatocelular (por ejemplo: hepatitis, función hepática anormal)
TRASTORNOS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	
Comunes	Acné
Poco comunes	Urticaria o brote, cloasma (melasma) el cual puede persistir, hirsutismo, alopecia
Raros	Eritema nodular
Muy raros	Eritema multiforme
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	
Muy raros	Síndrome hemolítico urémico
TRASTORNOS DEL SISTEMA REPRODUCTIVO Y DE LOS SENOS	
Muy comunes	Hemorragia por disrupción/manchado
Comunes	Dolor en los senos, sensibilidad aumentada, agrandamiento, secreción, dismenorrea, cambios en la cantidad de la menstruación, cambios en el ectropión cervical, amenorrea
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	
Comunes	Retención de líquidos/edema
INVESTIGACIONES	
Comunes	Cambios en el peso (aumento o disminución)
Poco comunes	Aumento en la presión arterial, cambios en los niveles de lípidos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia
Raros	Disminución en los niveles séricos de folatos***

* La neuritis óptica puede conducir a una pérdida parcial o completa de la visión

** Los AOC pueden empeorar la enfermedad de la vesícula biliar existente y pueden acelerar el desarrollo de esta enfermedad en una mujer previamente asintomática

*** Los niveles séricos de folatos pueden disminuirse con la terapia con AOC. Esto puede tener significado clínico si la mujer llega a embarazarse poco después de haber descontinuado 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. MECANISMO 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 el endometrio (que reduce la posibilidad de la implantación).

16. FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA

Cuando se toma consistente y correctamente, la tasa de falla probable de AOC es 0,1% por año; sin embargo, la tasa de falla durante el uso típico es 5% por año para todos los tipos de anticonceptivos orales. 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 grageas 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 anticonceptivos en 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 de endometrio
- Reducción de la incidencia de cáncer ovárico
- Reducción de la incidencia del acné

17. FARMACOCINÉTICA

17.1 ABSORCIÓN

Etinilestradiol:

- Es absorbido rápida y completamente en el tracto gastrointestinal
- La biodisponibilidad es de aproximadamente un 40-60%
- Concentración sérica máxima alcanzada dentro de 1-2 horas después de la administración

Levonorgestrel:

- La biodisponibilidad es de aproximadamente un 100%
- Biodisponibilidad absoluta: Aproximadamente 100%
- Concentración sérica máxima alcanzada en aproximadamente una hora después de la administración

17.2 DISTRIBUCIÓN

Etinilestradiol

- Alta unión a la albúmina sérica (aproximadamente 98%)
- Induce un aumento en las concentraciones séricas de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG)

Levonorgestrel

- Unión primaria a la SHBG y en menor medida, a la albúmina
- Únicamente 1-2% de la concentración sérica total del fármaco está presente como esteroide libre
- Se acumula luego de la administración repetida y se alcanzan los niveles del estado estacionario en la segunda mitad de un ciclo de tratamiento

17.3 METABOLISMO

Etinilestradiol

- 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 glucoronidos y sulfato

Levonorgestrel

- La vía metabólica más importante es la reducción del grupo $\Delta-4-3$ -oxo y la hidroxilación en las posiciones $2\alpha, 1\beta$ y 16β , seguida por conjugación
- La mayoría de los metabolitos que circulan en la sangre son sulfatos de $3\alpha, 5\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel

17.4 ELIMINACIÓN

Etinilestradiol

- Los niveles séricos disminuyen en dos fases
- La vida media terminal es de aproximadamente 16-18 horas
- Los metabolitos son excretados en mayor medida en las heces que en la orina

Levonorgestrel

- La vida media terminal es de aproximadamente 21-26 horas durante la administración repetida
- LNG y sus metabolitos predominantemente en la forma de glucoronidos, son excretados ampliamente en la orina que en las heces

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 ethinyloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J* 282(6275): 1516, 1981.
- 212 Morris JC et al: Interaction of ethinyloestradiol 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, Chavallion 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 Miguet 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 Boekennoogen SJ, Szeffler 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.