



## Documento Local de Producto

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Título del Documento de Producto: | Etinilestradiol – Levonorgestrel<br>Grageas |
| Fecha de CDS que reemplaza:       | 17 de Febrero de 2010                       |
| Fecha Efectiva:                   | 04 de Julio de 2017                         |
| Versión CDS:                      | 12.0  |

### 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

Tabletas recubierta (gragea) 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).

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® de. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> se debe reiniciar después del intervalo usual de 7 días sin grageas.

## **4. CONTRAINDICACIONES**

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no deben ser usados en mujeres con cualquiera de las siguientes condiciones. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV):
  - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP))
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso: resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial:
  - Tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p.ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho)
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. Accidente isquémico transitorio, AIT)
  - Hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus)
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo, o a la presencia de un factor de riesgo grave, como: Hipertensión grave, dislipoproteinemia severa, diabetes mellitus con compromiso vascular
- Valvulopatías trombogénicas
- Arritmias trombogénicas
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Embarazo conocido o sospecha del mismo
- Hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de los esteroides sexuales (p.ej., de los órganos genitales o las mamas)
- Los AOC están contraindicados para la administración concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir (ver sección 5.5)
- Trombofilias heredadas o adquiridas
- Enfermedad hepática activa
- Pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa (en la actualidad o con antecedentes de ésta)
- Trombosis venosa profunda (actual o previa)
- Tromboembolia (actual o previo)
- Enfermedad arterial coronaria
- Trastornos trombogénicos del ritmo cardíaco
- Cefalea con síntomas neurológicos focales, como aura
- 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

## 5. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

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).

No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pueden reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

### 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 trombóticos arteriales y venosos y tromboembólicos.

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 trombóticos y tromboembólicos. 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 trombóticos venosos y tromboembólicos 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 trombóticos y tromboembólicos 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.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de las piernas
- Dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo
- Dificultad para respirar repentina
- Dificultad para respirar repentina
- Cefalea inusual, severa prolongada
- Pérdida repentina parcial o completa de la visión
- Diplopía
- Habla ininteligible o afasia
- Vértigo
- Colapso con o sin crisis epiléptica focal
- Debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo
- Alteraciones motoras
- Abdomen 'Agudo'
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal

## **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/HEPATITIS C**

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.

### **Hepatitis C**

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados para infecciones por VHC con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasa (ALT) mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) se produjeron significativamente con una frecuencia más alta en mujeres que ingerían medicamentos con etinilestradiol, tales como AOC, ver secciones 4 y 11.

## **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**

### **Angioedema**

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

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 afecten 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 administración concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4 y 6: Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C).

Por lo tanto, las consumidoras de AOC deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej. anticonceptivos que solamente contienen progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar con el tratamiento con medicamentos antivirales contra VHC, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Se puede reanudar la administración de AOC 2 semanas después de completar el tratamiento con un medicamento antiviral contra VHC.

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, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, dexametasona, griseofulvina, lansoprazol, 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 itraconazol, voriconazol, verapamilo, claritromicina, eritromicina, diltiazem, zumo de pomelo 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, metoprolol, flunaricina) o disminuidas (por ejemplo, lamotrigina, paracetamol, salicilatos, clofibratos).

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 T<sub>3</sub> total y el T<sub>4</sub> total debido a una TBG aumentada, disminución de la captación por resina de T<sub>3</sub> 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 |

| <b>SISTEMA ORGÁNICO</b>                                 | <b>REACCIÓN ADVERSA</b>  |
|---|--|
| <b>NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS O NO ESPECIFICADAS</b> |  |
| Muy Raros:  | Carcinoma hepatocelular  |
| <b>TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE</b>                    |  |
| 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                   |
| <b>TRASTORNOS METABÓLICOS Y DE NUTRICIÓN</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 en el humor, incluyendo depresión, cambios en la libido  |
| <b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>                  |  |
| Muy comunes   | Cefalea, incluyendo migrañas   |
| Comunes   | Nerviosidad, mareo   |
| Muy raros   | Exacerbación de la corea   |
| <b>TRASTORNOS VISUALES</b>                              |  |
| Raros   | Intolerancia a los lentes de contacto  |
| Muy raros   | Neuritis óptica*, trombosis vascular de la retina  |
| <b>TRASTORNOS VASCULARES</b>                            |  |
| Raro  | Tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial   |
| Muy raros   | Agravación de las venas varicosas  |
| <b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>                    |  |
| 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)   |
| <b>TRASTORNOS HEPATOBILIARES</b>                        |  |
| Raros   | Ictericia colestática  |
| Muy raros   | Enfermedad de la vesícula biliar, que incluye litiasis**   |

| <b>SISTEMA ORGÁNICO</b> | <b>REACCIÓN ADVERSA</b>   |
|-------------------------|---|
| 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, 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  $16\beta$ , 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