



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LINESTRENOL

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Progestágenos, derivados del estreno.  
**Código ATC:** G03DC03.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

Linestrenol es un progestágeno sintético, que comparte varias características farmacológicas con la hormona natural progesterona. Linestrenol ejerce actividad progestagénica sobre el endometrio. Si se toma de forma continua, suprime la ovulación y la menstruación. Linestrenol puede usarse en estados que requieran un marcado efecto progestagénico.

La eficacia anticonceptiva de Linestrenol se deriva principalmente de la acción sobre el moco cervical; al mismo tiempo se producen cambios en el endometrio, de tal modo que se impide la nidación.

En adición, al juzgar por la supresión del pico de LH a mitad del ciclo y por la ausencia del aumento subsecuente de progesterona, se inhiben la ovulación y la formación del cuerpo lúteo hasta en 70% de las mujeres tratadas con Linestrenol. Debido a ello, es muy bajo el riesgo de embarazo ectópico.

Para una preparación que sólo contiene progestágenos, Linestrenol tiene una buena eficacia anticonceptiva (índice de Pearl de 0.4 por fallo de la tableta).

Para obtener la eficacia anticonceptiva óptima es indispensable la toma regular de Linestrenol, situación que es aún más importante que con los anticonceptivos combinados orales.

Con Linestrenol el control de los ciclos es bueno después de un periodo de adaptación inicial en el que, como era de esperarse, hay una incidencia más elevada de hemorragias irregulares que con los anticonceptivos hormonales combinados.





### 3.2. Farmacocinética

El Linestrenol es una prodroga metabolizada al metabolito farmacológicamente activo noretisterona (NET).

#### Absorción

Después de la administración oral de Linestrenol, este se absorbe rápidamente y se convierte en noretisterona. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 2 - 4 horas después de la ingesta del comprimido. La biodisponibilidad absoluta de la noretisterona es del 64%.

#### Distribución

La noretisterona se une en un 96% a las proteínas plasmáticas, predominantemente a la albúmina (61%) y en menor grado a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) (35%).

#### Metabolismo

El metabolismo de fase I del Linestrenol incluye 3-hidroxilación y posteriormente deshidrogenación. El metabolito activo noretisterona es reducido nuevamente; los productos de degradación son conjugados en sulfatos y glucurónidos.

#### Eliminación

La noretisterona se elimina con una vida media promedio de aproximadamente 15 horas. El clearance plasmático es de aproximadamente 0,6 L por hora. El Linestrenol y sus metabolitos se excretan en la orina (predominantemente como glucurónidos y sulfatos y en menor grado como Linestrenol sin cambios) y en las heces. La relación de excreción urinaria/fecal es 1,5:1.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios en animales, no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción

## 4. INDICACIONES

Prevención del embarazo.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

0,5 mg (1 comprimido) diario, iniciando el primer día del ciclo menstrual, sin interrupción.

### 5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





### 5.3. Modo de empleo o forma de administración

#### Vía oral

La toma de tabletas del primer envase debe iniciarse el primer día de la menstruación. Se puede comenzar los días 2 - 5, pero en el primer ciclo se recomienda además el uso de un método de barrera durante los primeros 7 días en que se ingieren los comprimidos.

Esto también se aplica al cambiar de otra marca de anticoncepción oral. Se recomienda tomar una tableta diariamente a la misma hora, sin interrupción durante 28 días. En caso de que el intervalo de tiempo entre la toma de las tabletas sea superior a 27 horas, es factible que se altere la eficacia anticonceptiva de manera importante. Los envases subsiguientes deben iniciarse uno tras otro, sin suspender la toma de tabletas. Después de un óbito o de un aborto, la administración debe iniciarse de inmediato. De esta manera no se requieren precauciones anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer deberá comenzar a tomar Linestrenol preferentemente al día siguiente de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contiene las sustancias activas), o el día de la extracción del anillo vaginal, o del parche. En estos casos, no es necesario el uso de un método anticonceptivo adicional.

Omisión de comprimidos: La protección anticonceptiva puede disminuir si han transcurrido más de 27 horas entre dos comprimidos. Si la usuaria se retrasa menos de 3 horas en la ingesta de cualquier comprimido, el comprimido omitido deberá ser tomado en cuanto lo recuerde y el siguiente comprimido deberá ser tomado a la hora habitual. Si han transcurrido más de 3 horas, la mujer deberá seguir la misma recomendación pero además utilizar un método de barrera adicional durante los 7 días siguientes de ingesta de comprimidos. Si se omitieron comprimidos durante la primera semana de uso y la mujer ha tenido relaciones sexuales durante la semana precedente a la omisión de los comprimidos, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo.

En el caso de un trastorno gastrointestinal severo, la absorción puede no ser completa y se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si los vómitos ocurren dentro de las 3 - 4 horas siguientes a la ingesta de comprimidos, la absorción puede no ser completa. En dicho caso, se aplica la recomendación sobre omisión de comprimidos.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Se han informado varios efectos no deseados (serios) en mujeres que utilizan anticonceptivos orales (combinados).

Estos incluyen tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, tumores hormono dependientes (por ejemplo, cáncer de mama) y cloasma.





Otros efectos colaterales que fueron informados en usuarias de anticonceptivos hormonales, pero cuya asociación no ha sido confirmada ni refutada, son:

### **Sistema nervioso central**

Cefalea, migraña.

### **Trastornos oculares**

Intolerancia a las lentes de contacto.

### **Trastornos gastrointestinales**

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, coleditiasis, ictericia colestásica.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Erupción, urticaria, eritema nodoso, eritema multiforme, cloasma.

### **Trastornos metabólicos y nutricionales**

Retención de líquido.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Hipersensibilidad.

### **Trastornos del aparato reproductor y las mamas**

Secreción vaginal, amenorrea, menstruación irregular, sensibilidad dolorosa en las mamas, dolor de mamas, agrandamiento de mamas.

### **Trastornos psiquiátricos**

Estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo, disminución de la libido, aumento de la libido.

### **Investigaciones**

Aumento de peso, descenso de peso.

*“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.*

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)”.





## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden resultar en sangrado por disrupción y/o fracaso de la anticoncepción. No se han realizado estudios de interacción específicos con Linestrenol. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno solo).

**Metabolismo hepático:** Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales que inducen enzimas microsomales, que pueden resultar en un aumento del clearance de las hormonas sexuales (como las hidantoínas (por ej., fenitoína), los barbitúricos (por ej., fenobarbital), la primidona, la carbamazepina, la rifampicina; y posiblemente también la oxcarbazepina, el topiramato, el felbamato, el ritonavir, el nelfinavir, la griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estas drogas deberán utilizar temporalmente un método de barrera además de Linestrenol o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera deberá ser utilizado durante la administración concomitante de la droga y los 28 días siguientes a su discontinuación.

Durante el tratamiento con carbón medicinal, puede disminuir la absorción del esteroide del comprimido, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de comprimidos.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otras drogas. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ser afectadas (por ej., la ciclosporina).

Los anticonceptivos orales pueden disminuir la tolerancia a la glucosa y aumentar las necesidades de insulina u otros fármacos antidiabéticos en pacientes diabéticos.

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Los datos obtenidos con los AOs combinados han revelado que los esteroides anticonceptivos pueden incidir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles séricos de proteínas (transportadoras), por ej., globulina de unión a corticoesteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal. Se desconoce en qué grado esto también se aplica a los anticonceptivos con progestágeno solo.





## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Durante el tratamiento prolongado con progestágenos, es recomendable evaluación médica periódica.

El tratamiento debe interrumpirse si los resultados de las pruebas del funcionalismo hepático son anormales.

Ocasionalmente se observa cloasma durante el uso de progestágenos, especialmente en mujeres con antecedente de cloasma en el embarazo

Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol mientras tomen este producto.

Durante su uso realizar control periódico del funcionalismo hepático.

En general, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales (AOs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con la edad de la mujer durante el uso del AO.

En usuarias de progestágenos orales (OPs), la magnitud del riesgo posiblemente sea similar a la asociada con los AOs combinados. Sin embargo, para las POPs, la evidencia es menos concluyente.

En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados tienden a estar menos avanzados que en aquéllas que no han utilizado AOs. El mayor riesgo en usuarias de AOs puede deberse a un diagnóstico más temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos.

Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.

Cuando ocurran alteraciones agudas o crónicas de la función hepática, la mujer deberá ser derivada a un especialista para ser examinada y asesorada.

Si durante el uso de Linestrenol se desarrolla hipertensión sostenida, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se deberá considerar la discontinuación de Linestrenol.

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Linestrenol utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Linestrenol en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación de Linestrenol en el caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de trastornos tromboembólicos que existe posibilidad de recurrencia.

La protección de las píldoras con progestágeno solo contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados y su uso ha estado asociado con ovulaciones frecuentes. Otros factores de riesgo adicionales para embarazo ectópico incluyen antecedentes de embarazo ectópico y daño tubario por infección o cirugía. En el caso de embarazo a pesar del uso de Linestrenol, el médico deberá excluir un embarazo extrauterino.

Además, en el caso de amenorrea o dolor abdominal se deberá incluir la posibilidad de embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial.

Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno solo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser monitoreadas cuidadosamente durante la ingesta de píldoras con progestágeno solo.

Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis, angioedema (hereditario).

El uso de esteroides puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio.

Precaución en pacientes con diabetes, hipotiroidismo, epilepsia o migraña, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis superficial a repetición e hipertensión arterial, anemia de células falciformes, porfirias, cefaleas habituales, hiperlipidemias, depresión, disfunción renal.

Cambios en el patrón de sangrado vaginal: Durante el uso de un anticonceptivo con progestágeno sólo, el sangrado vaginal puede volverse más frecuente o más prolongado en algunas mujeres, mientras que en otras el sangrado puede volverse incidental o estar totalmente ausente. Frecuentemente estos cambios son una razón para que las mujeres rechacen el método o no lo cumplan. La aceptación del patrón de sangrado puede mejorar si la mujer que ha elegido usar Linestrenol es asesorada cuidadosamente en este sentido.





La evaluación del sangrado vaginal deberá efectuarse sobre una base ad hoc y puede incluir un examen para excluir malignidad o embarazo.

Desarrollo folicular: Con todos los anticonceptivos hormonales en dosis bajas se produce un desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Por lo general estos folículos agrandados desaparecen espontáneamente. Con frecuencia, son asintomáticos; en algunos casos están asociados con dolor abdominal leve. Rara vez requieren intervención quirúrgica.

## 8.2. Embarazo

Linestrenol no deberá ser utilizado durante el embarazo. En el caso de embarazo se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con Linestrenol.

Los estudios realizados en animales demostraron que dosis muy altas de sustancias progestagénicas pueden causar masculinización de los fetos hembra.

Estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que tomaron Anticonceptivos orales (AOs) antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando se utilizaron AOs accidentalmente durante el principio del embarazo. Si bien es probable que esto sea extensivo a todos los AOs, no resulta claro si también ocurre con Linestrenol.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

De modo similar a otros anticonceptivos con progestágeno solo, Linestrenol no afecta la producción ni la calidad de la leche materna aunque una pequeña cantidad de progestágeno se excreta en la leche materna. La cantidad de Linestrenol y metabolitos excretados en la leche es de alrededor del 0,14% de la dosis diaria administrada, pero no se han informado efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo de los lactantes.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

## 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que la influencia de Linestrenol sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria sea mínima o inexistente.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Enfermedad cardiovascular en actividad, Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial grave.

Tromboembolismo venoso activo.







Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.  
Síndrome de Rotor y Dubin Jhonson, severos procesos varicosos.  
Psicosis puerperal.  
Conocimiento o sospecha de cáncer de mama.  
Conocimiento o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales.  
Migrañas muy intensas.  
Hemorragia genital no diagnosticada.  
Antecedente de embarazo tubario o salpingitis.  
Conocimiento o sospecha de embarazo.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La toxicidad de Linestrenol es muy baja. En consecuencia, no se espera que con Linestrenol se presenten síntomas tóxicos cuando, por ejemplo, algún niño pequeño tome algunas tabletas simultáneamente. Los síntomas que posiblemente puedan presentarse en este caso son: náusea y vómito.

### 10.2. Tratamiento

Es probable que no se requiera un tratamiento específico; en caso de requerirse puede darse tratamiento de apoyo.

## 11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

