



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

NOMEGESTROL - ESTRADIOL
ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG - ESTRADIOL 1,5 MG.

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo fármacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.

Código ATC: G03AA14.

3.1. Farmacodinamia

Acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo derivado de la hormona esteroide de presencia natural, progesterona. Acetato de nomegestrol tiene una importante afinidad por el receptor de progesterona humano y tiene una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica mediada por el receptor de progesterona, una actividad anti-androgénica moderada, y está exento de cualquier actividad estrogénica, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno contenido en este producto es el 17 β -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17 β -estradiol humano endógeno (E2). Este estrógeno difiere del estrógeno etinilestradiol utilizado en otros AOCs por la ausencia del grupo etinilo en la posición alfa 17. Durante el empleo de este producto, los niveles promedio de E2 son similares a los niveles de E2 durante la fase folicular temprana y luteal tardía del ciclo menstrual.

El efecto anticonceptivo de este producto está basado en la interacción de varios factores, siendo los más importantes observados la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

3.2. Farmacocinética

Acetato de nomegestrol (NOMAC)

Absorción

Acetato de nomegestrol administrado oralmente, es absorbido rápidamente.

Las concentraciones máximas en plasma de acetato de nomegestrol de alrededor de 7 ng/mL son alcanzadas a las 2 h después de la administración única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es de 63%. No fue





observado un efecto clínico relevante del alimento sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución

Acetato de nomegestrol es unido ampliamente a la albúmina (97 - 98%), pero no se une a la globulina de unión de hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado de equilibrio es de 1,645 + 576 L.

Biotransformación

Acetato de nomegestrol es metabolizado en varios metabolitos hidroxilados inactivos por enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4 y CYP3A5 con una posible contribución de CYP2C19 y CYP2C8. Acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un amplio metabolismo de fase 2 para formar los conjugados glucurónico y sulfato. La depuración aparente en estado de equilibrio es de 26 L/h.

Eliminación

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es de 46 h (variando desde 28 - 83 h) en estado de equilibrio. No fue determinada la vida media de eliminación de los metabolitos.

Acetato de nomegestrol es excretado a través de la orina y heces. Aproximadamente un 80% de la dosis, es excretada en la orina y heces dentro de 4 días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de 10 días y las cantidades excretadas fueron más elevadas en las heces que en la orina.

Linealidad

Fue observada una linealidad a la dosis en el rango de 0,625 - 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y postmenopáusicas).

Condiciones en estado de equilibrio

La farmacocinética de acetato de nomegestrol no es influenciada por la SHBG. El estado de equilibrio es alcanzado después de 5 días. Las concentraciones máximas en plasma de acetato de nomegestrol de alrededor de 12 ng/mL son alcanzadas 1,5 h después de la dosificación. Las concentraciones promedio plasmáticas en estado de equilibrio son de 4 ng/mL.

Interacciones entre drogas

Acetato de nomegestrol no causa *in vitro* inducción notable o inhibición de alguna enzima del citocromo P450 y no tiene una interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradiol (E2)

Absorción

El estradiol está sujeto a un efecto sustancial de primer paso después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 1%. No fue





observado un efecto clínicamente relevante del alimento en la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos son ampliamente distribuidos en el organismo y generalmente son encontrados a concentraciones más altas en los órganos objetivo de la hormona sexual. El estradiol circula en la sangre unido al SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que solamente alrededor de 1 - 2% no está unido.

Biotransformación

El estradiol exógeno oral es ampliamente metabolizado. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol es rápidamente transformado en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente la estrona, que posteriormente se conjugan y sufren circulación enterohepática. Existe un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y la estrona-sulfato debido a varias actividades enzimáticas que incluyen estradiol-deshidrogenasas, sulfotransferasas y aril sulfatasas. La oxidación de la estrona y el estradiol involucra enzimas del citocromo P450, principalmente la CYP1A2, CYP1A2 (extrahepática), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

Eliminación

El estradiol es rápidamente depurado de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, está presente un gran grupo circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una vida media de eliminación corregida de línea de base altamente variable del estradiol, que ha sido calculada en $3,6 + 1,5$ h después de la administración intravenosa.

Condiciones en estado de equilibrio

Las concentraciones máximas del estradiol en suero son de alrededor de 90 pg/mL y son alcanzadas 6 h después de la dosificación. Las concentraciones promedio en suero son de 50 pg/mL y estos niveles de estradiol corresponden con la fase temprana y tardía de un ciclo menstrual de la mujer.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

No se llevaron a cabo estudios para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre la farmacocinética de nomegestrol - estradiol.

Insuficiencia hepática

No fueron realizados estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de Nomegestrol - Estradiol. Sin embargo, las hormonas esteroideas pueden ser deficientemente metabolizadas en mujeres con función hepática alterada.





Edad pediátrica (≤ 18 años)

La farmacocinética de acetato de nomegestrol (objetivo primario) después de la dosificación oral única de nomegestrol - estradiol fueron similares en adolescentes hembras sanas postmenarquia y mujeres adultas. La exposición del estradiol (objetivo secundario) fue similar en mujeres adolescentes versus adultas durante las primeras 24 horas, y más bajas después de 24 horas. No se conoce la relevancia clínica de este resultado.

Grupos étnicos

No se llevaron a cabo estudios formales para evaluar la farmacocinética en grupos étnicos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de toxicidad de dosis repetida con estradiol, acetato de nomegestrol o la combinación, han indicado los efectos esperados estrogénicos y de gestágeno.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la combinación han mostrado fetotoxicidad la cual es compatible con la exposición de estradiol.

No fueron realizados estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad con la combinación. Acetato de nomegestrol no es genotóxico. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormona.

4. INDICACIONES

Tratamiento de los trastornos uterinos y la menorragia.

Tratamiento de los síntomas menopaúsicos.

Prevención del embarazo.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Prevención del embarazo

Debe tomarse un comprimido diario por 28 días consecutivos, comenzando el primer día de la menstruación. Cada empaque comienza con 24 comprimidos activos, seguido por 4 comprimidos placebo. Después de terminar el empaque previo, es comenzado inmediatamente un siguiente empaque sin una falta en la ingesta diaria del comprimido e independientemente de la presencia o ausencia de sangramiento de retiro. El sangramiento de retiro generalmente comienza en el día 2 - 3 después de





ingerir el último comprimido de los primeros 24 y puede que no haya finalizado antes de comenzar el siguiente empaque.

5.2. Dosis máxima

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

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

Aunque no hay disponibles datos en pacientes con insuficiencia renal, es improbable que el deterioro renal afecte la eliminación del acetato de nomegestrol y estradiol.

Insuficiencia Hepática

No han sido realizados estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Ya que el metabolismo de las hormonas esteroideas puede ser alterado en pacientes con enfermedad hepática severa, el empleo de este producto en estas mujeres no está indicado siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía de administración oral.

Los comprimidos deben ser tomados cada día aproximadamente a la misma hora independientemente de las comidas. Los comprimidos deben ser ingeridos con algún líquido según necesidad, y en el orden indicado en el blister.

Cuando no precede el empleo de un anticonceptivo hormonal (en el pasado mes).

La toma del comprimido debe comenzar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (o sea el primer día de su sangramiento menstrual). Cuando lo hace así, no son necesarias medidas anticonceptivas adicionales. Si comienza entre los días 2 - 5 es permitido, pero durante el primer paquete de comprimidos un método de barrera debería ser utilizado hasta que la mujer haya completado 7 días ininterrumpidos tomando los primeros comprimidos del producto.

Cuando se cambia de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).

La mujer debe comenzar el producto preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC previo, pero a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos placebo de su AOC anterior.





En el caso de haber sido empleado un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe comenzar a utilizar el producto preferiblemente en el día del retiro, pero a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera sido realizada.

Al cambiar de un método con solamente progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino medicado con hormona (SIU)

La mujer puede cambiar de la minipíldora cualquier día, y el producto debe ser comenzado al día siguiente. Un implante o SIU puede ser retirado cualquier día, y el producto debe ser iniciado en el día de su retiro. Al cambiar de un inyectable, este producto debe ser iniciado en el día cuando debería haber sido aplicada la siguiente inyección. En todos estos casos, la mujer debe ser advertida de utilizar adicionalmente un método de barrera hasta que haya finalizado 7 días de la toma sin interrupción del comprimido blanco activo.

Después de un aborto en el primer trimestre:

La mujer debe comenzar inmediatamente. Cuando lo haga, no son requeridas medidas anticonceptivas adicionales

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos endocrinos

Frecuentes: Trastornos menstruales.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Incremento del apetito, retención de fluidos.

Raras: Disminución del apetito.





Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Disminución de la libido, depresión/humor deprimido, humor alterado.

Raras: Incremento de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, migraña.

Raras: Trastornos de la atención.

Trastornos oculares

Frecuentes: Intolerancia a lentes de contacto/ojo seco.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Vaporones.

Raras: Tromboembolia venosa.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Distensión abdominal, vómitos, boca seca.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Colelitiasis, colecistitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No frecuente: Hiperhidrosis, alopecia, prurito, piel seca, seborrea, acné¹.

Raras: Cloasma, hipertrichosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuente: Sensación de pesadez.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Muy frecuente: Sangramiento de retiro anormal.

Frecuentes: Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico.

Poco frecuente: Hipermenorrea, inflamación de mama, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, masa en mama, dispareunia, sequedad vulvovaginal, vaginitis.

Rara: Olor vaginal, molestia vulvo-vaginal.





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>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Poco frecuente: Irritabilidad, edema, cambios en el peso corporal.

Raras: Hambre.

Investigaciones

Poco frecuentes: Aumento de peso, incremento de enzimas hepáticas.

¹ El acné fue un evento solicitado en lugar de un evento reportado espontáneamente, siendo evaluado en cada visita del estudio.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Las interacciones entre anticonceptivos orales y medicamentos inductores de enzimas pueden conducir a la aparición de sangramiento e incluso a fracaso de la anticoncepción.

Metabolismo hepático

Pueden ocurrir interacciones con medicamentos o con productos naturales que induzcan enzimas microsomales, específicamente, las enzimas de citocromo P450 (CYP), las cuales pueden resultar en un incremento en la depuración, reduciendo las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos orales combinados. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina y medicamentos o preparaciones naturales que contienen la Hierba de San Juan, y en menor grado, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y algunos inhibidores de la proteasa VIH (por ej. ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ej. nevirapina y efavirenz).

Después de unos pocos días de tratamiento puede ocurrir inducción enzimática. Generalmente, esta se observa dentro de unas pocas semanas. Después de discontinuar el tratamiento con la droga, la inducción enzimática puede durar aproximadamente 28 días.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





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>

Cuando se coadministran con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa VIH (ej. nelfinavir) e inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa (ej. nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos de virus de Hepatitis C (VHC) (ej. boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo el acetato de nomegestrol o estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben cualquiera de los productos mencionados anteriormente, productos medicinales o naturales inductores de enzimas hepáticas, deben ser advertidas que la eficacia de este producto puede verse reducida. Se debe utilizar también un anticonceptivo de barrera durante la administración del medicamento inductor de enzimas hepáticas, y por 28 días después de discontinuar el medicamento inductor de enzimas hepáticas.

Si la administración del medicamento concomitante se extiende por más tiempo del de la finalización de las tabletas de activo del blíster en uso, se debe iniciar el siguiente blíster inmediatamente, sin el intervalo normal de uso de la tableta placebo.

Para las mujeres en terapia a largo plazo con medicamentos inductores de enzimas debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no se vea afectado por medicamentos inductores de enzimas hepáticas.

La administración concomitante de inhibidores potentes (ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (ej. fluconazol, diltiazem, eritromicina) de CYP3A puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas.

No fueron llevados a cabo estudios de interacción de medicamentos con este producto, pero fueron realizados dos estudios con rifampicina y ketoconazol, respectivamente, con una combinación de nomegestrol acetato-estradiol a mayor dosis (acetato de nomegestrol 3,75 mg + 1,5 mg estradiol) en mujeres postmenopáusicas. El empleo concomitante de la rifampicina disminuye el AUC_{0-∞} de acetato de nomegestrol en un 95%, e incrementa el AUC_{0-túltimo} del estradiol en un 25%. El empleo concomitante de ketoconazol (200 mg una sola dosis) no modifica el metabolismo del estradiol, aunque se observaron incrementos de la concentración pico (85%) y del AUC_{0-∞} (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan conclusiones similares en mujeres con potencial de procrear.





Los anticonceptivos orales pueden alterar el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y en tejido pueden aumentar (ej. ciclosporina) o disminuir (ej. lamotrigina).

Se han reportado interacciones con diazepam y anticonceptivos hormonales.

Durante los ensayos clínicos con el régimen de medicamentos combinados para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT mayores a 5 veces del límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban utilizando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como los AHCs. Las mujeres que usan medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, tales como el estradiol tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, debe tenerse precaución para la coadministración con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Análisis de Laboratorio

El empleo de AOCs puede influenciar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, que incluyen los parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, función adrenal y renal, niveles de proteínas en plasma (portador), por ej. globulina unida a corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteína, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del rango normal de laboratorio.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Si se encuentra presente alguna de las condiciones/factores de riesgo mencionados abajo, deben ser evaluados los beneficios del empleo de este producto contra los posibles riesgos para cada mujer en particular, y discutidos con la mujer antes de que ella decida comenzar a utilizar esta asociación. En el caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe contactar a su médico. Entonces el médico debe decidir si debe ser discontinuado el empleo de este producto. Todos los datos presentados abajo están basados en datos epidemiológicos obtenidos con los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) que contienen etinilestradiol. Este producto contiene 17 β -estradiol. Como todavía no existen disponibles datos epidemiológicos con





anticonceptivos orales combinados (AOCs) que contienen 17 β -estradiol, se consideran aplicables las advertencias al empleo de este medicamento.

Trastornos Circulatorios

Los siguientes datos están basados en datos epidemiológicos obtenidos con AHCs que contienen etinilestradiol. Este producto contiene 17 β -estradiol. En vista de que todavía no se disponen datos con AOCs que contienen 17 β -estradiol, las advertencias se consideran aplicables para el empleo de este medicamento.

El empleo de AHCs conlleva un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación al no empleo. El riesgo de exceso de TEV es más alto durante el primer año en una mujer que nunca emplea un AHC. El riesgo también es incrementado después de comenzar inicialmente un AHC o de restablecer el mismo AHC o uno diferente después de una suspensión del empleo de 4 semanas o más.

Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de TEV en mujeres sin factores de riesgo conocidos para TEV, que utilizan AHCs de estrógeno a dosis baja (<50 ug etinilestradiol) varía desde alrededor de 3 a 12 casos por 10.000 mujeres-años. Esto se compara con 1 a 5 casos por 10.000 mujeres-años para las que no lo utilizan, y de 5 a 20 casos por 10.000 mujeres-años para mujeres embarazadas. El TEV es fatal en 1 - 2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han relacionado el empleo de AHCs con un incremento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

Muy rara vez, se ha reportado en usuarias de AHC que ocurra trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. hepáticos, mesentéricos, renales, cerebrales o venas y arterias retinales.

Si se presentan los siguientes síntomas se deberá considerar la suspensión del anticonceptivo oral por sospecha de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular. Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor inusual y/o inflamación de pierna unilateral, dolor súbito severo en el pecho, irradiado o no al brazo izquierdo; falta repentina de la respiración; inicio súbito de tos, cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado, pérdida súbita de visión parcial o completa, diplopía, dificultad al hablar o afasia, vértigo, colapso con o sin convulsión focal,





debilidad o entumecimiento repentino muy marcado que afecta un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen "agudo".

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos incrementa con:

- Aumento de edad.
- Historia familiar positiva (por ej. tromboembolismo venoso aún en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista para recomendación antes de decidir acerca de cualquier empleo de anticonceptivo hormonal.
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en piernas, o trauma mayor. En estas situaciones es recomendable discontinuar el empleo (en el caso de cirugía electiva al menos cuatro semanas antes) y no restablecerlo hasta dos semanas después de la completa movilización. Debe ser considerado el tratamiento anti-trombótico cuando no haya sido discontinuado por anticipado el empleo de AOC.
- Obesidad (índice de masa corporal sobre 30 kg/m²).

No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en la aparición de trombosis venosa.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (fumar en exceso, y además el riesgo aumenta al incrementar la edad, especialmente en mujeres sobre 35 años. Se debe recomendar notablemente no fumar a las mujeres con más de 35 años si desean utilizar un AOC).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa corporal sobre 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Migraña.
- Enfermedad cardíaca valvular.
- Fibrilación auricular.





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>

- Historia familiar positiva (trombosis arterial aun cuando haya sido en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista para recomendar antes de decidir acerca del empleo de cualquier anticonceptivo hormonal.
- Otras condiciones médicas, que han sido asociadas a eventos circulatorios adversos, incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica del intestino (por ej. enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.
- Anemia de células o enfermedad falciformes por hemoglobina C.
- Hemorragia genital de etiología no precisada.
- Debe ser considerado el incremento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.
- Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña durante el empleo de AOC (que puede ser prodromal de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuación inmediata del empleo de este producto.
- A las mujeres que utilizan AOCs se les debe enfatizar específicamente contactar su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En el caso de una trombosis confirmada o en sospecha, el empleo de AOC debe ser discontinuado. Debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas), debe ser iniciada la anticoncepción adecuada.
- Tumores.
- Todos los datos presentados abajo están basados en datos epidemiológicos obtenidos con AOCs que contienen etinilestradiol. Este producto contiene 17 β -estradiol. Como todavía no hay disponibles datos con AOCs que contengan 17 β -estradiol, las advertencias son consideradas aplicables al empleo de este medicamento.
- El factor de riesgo más importante para cáncer cervical es la infección persistente del virus de papiloma humano (VPH). Estudios epidemiológicos han indicado que el empleo a largo plazo de AOCs que contienen etinilestradiol contribuye a este, pero sigue habiendo controversias acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos que confunden como el incremento de la protección cervical y la diferencia en el comportamiento sexual incluyendo el empleo de anticonceptivos de barrera, o una asociación causal.
- Con el empleo de los AOCs de mayor dosificación (50 μ g de etinilestradiol) se disminuye el riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Queda pendiente por confirmar si esto también se aplica a los AOCs que contienen 17 β -estradiol.





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>

- Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe un riesgo relativo de incremento leve ($RR = 1,24$) de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están utilizando actualmente AOCs que contienen etinilestradiol. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante el curso de 10 años después de suspender el empleo de AOC. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres por debajo de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño con relación al riesgo general de cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias regulares tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en las que nunca lo han utilizado. El patrón observado del incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico temprano del cáncer de mama en usuarias de AOC, los efectos biológicos de los AOCs o una combinación de ambos.
- En raros casos, han sido reportados en usuarias de AOCs, tumores hepáticos benignos, y aún más rara vez, tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales amenazantes a la vida. Por lo tanto, un tumor hepático debe ser considerado en el diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor abdominal superior severo, agrandamiento hepático o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman AOCs.
- Hepatitis C
- Durante los ensayos clínicos con el régimen de medicamentos combinados para el virus de Hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT mayores a 5 veces del límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban utilizando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como los AHCs. Las mujeres que usan medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, tales como el estradiol tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, debe tenerse precaución para la coadministración con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Otras condiciones:

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o una historia familiar de esta, pueden estar en un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOCs.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





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>

- Aunque han sido reportados pequeños incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No ha sido establecida una relación entre el empleo de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el empleo de un AOC, entonces es prudente para el médico suspender la ingesta de los comprimidos y tratar la hipertensión. Cuando sea considerado apropiado, el empleo de AOC puede ser restablecido si pueden ser alcanzados valores normotensos con la terapia antihipertensiva.
- Se ha reportado que las siguientes condiciones ocurren o empeoran con el embarazo y el empleo de AOC, pero la evidencia de una relación con el empleo de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado a colestasia; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada a otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del empleo de AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a lo normal. La recurrencia de ictericia colestásica que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación de los AOCs.
- Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia de la glucosa, no existe evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan AOCs a dosis baja (conteniendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, deben ser cuidadosamente observadas las mujeres diabéticas mientras estén tomando un AOC, especialmente en los primeros meses de empleo.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y el empeoramiento de la depresión han sido asociadas al empleo de AOC.
- Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma de gravídico. Las mujeres con una tendencia a cloasma deben evitar la exposición al sol o radiación ultravioleta mientras estén tomando AOCs.
- Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.





- Con todos los AOCs, puede ocurrir aparición de sangramiento o manchado, especialmente durante los primeros meses de empleo. Por lo tanto, la evaluación de cualquier aparición de sangramiento o manchado es significativa solamente después de un intervalo de adaptación de alrededor de 3 ciclos. El porcentaje de mujeres utilizando este producto, que presentan sangramiento intracíclico después de este período de adaptación, varió de 15 - 20%.
- Si persisten irregularidades de sangramiento u ocurren después de ciclos regulares previos, entonces deben ser consideradas causas no hormonales y son indicadas medidas diagnósticas apropiadas para descartar un proceso maligno o embarazo.

8.2. Embarazo

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

8.3. Lactancia

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

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No han sido observados en usuarias de AOCs, efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).

Presencia o historia de trombosis arterial (por ej. infarto de miocardio) o condiciones prodromales (por ej. ataque isquémico transitorio, angina de pecho).

Presencia o historia de accidente cerebrovascular.

Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.

Presencia de factor(es) de riesgos severos o múltiples para trombosis venosa o arterial tales como:

- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Hipertensión severa.
- Dislipoproteinemia severa.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.





- Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolípidinas, anticoagulante de lupus).
- Pancreatitis o historia de esta, si está asociada a hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado a lo normal.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos comprobados o en sospecha influenciados por esteroides sexuales (por ej. de los órganos genitales o mamas).
- Embarazo comprobado o en sospecha.

10. SOBREDOSIS

Han sido utilizadas dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de nomegestrol - estradiol y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de acetato de nomegestrol solo, en mujeres sin problemas de seguridad.

En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir son: náuseas, vómitos y en mujeres jóvenes, un sangramiento vaginal leve. No existen antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

11. TEXTO 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.

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

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 formulación.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA





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>

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Mayo de 2020



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel "

