



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Anticonceptivos hormonales para uso sistémico. Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.

Código ATC: G03AA07.

3.1. Farmacodinamia

No se conoce el mecanismo de acción preciso de levonorgestrel - etinilestradiol. A las dosis recomendadas, se piensa que el levonorgestrel tiene su mecanismo principal evitando la ovulación y la fertilización si la relación sexual ha tenido lugar en la fase preovulatoria, que es el momento en el que la posibilidad de fertilización es más elevada. También puede producir cambios endometriales que dificultan la implantación. Levonorgestrel - etinilestradiol no es eficaz una vez iniciado el proceso de implantación.

3.2. Farmacocinética

Levonorgestrel

Absorción

Después de la administración oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de 2,3 ng/mL se alcanzan en torno a 1,3 horas después de tomar un comprimido. La biodisponibilidad es cercana al 100%.

Distribución

Levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1% de las concentraciones séricas totales del fármaco está presente como esteroide libre, aproximadamente el 65% se une específicamente a la SHBG y el 35% se une de forma inespecífica a la albúmina. El incremento de la concentración de SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la distribución relativa de levonorgestrel entre las distintas fracciones proteicas. La inducción de la proteína de unión provoca un incremento de la fracción unida a la SHBG y el descenso de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de levonorgestrel es de 129 L después de una sola dosis.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Metabolismo

Levonorgestrel se metaboliza por completo siguiendo las vías habituales del metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento metabólico desde el suero es de 1,0 mL/min/kg, aproximadamente.

Eliminación

Las concentraciones séricas de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase terminal se caracteriza por una semivida aproximada de 25 horas. Levonorgestrel no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar (heces) cercano a 1:1. La semivida de la excreción de los metabolitos es de 1 día.

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe con rapidez y completamente. Las concentraciones séricas máximas de alrededor de 50 pg/mL se alcanzan en torno a 1 - 2 horas después de tomar un comprimido. Durante la absorción y el metabolismo hepático de primer paso, el etinilestradiol se metaboliza ampliamente con una biodisponibilidad oral media de en torno al 45% (variación interindividual en torno al 20 - 65%).

Distribución.

El etinilestradiol se une en un gran porcentaje (aproximadamente del 98%) pero inespecíficamente a la albúmina sérica, e induce un incremento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente del etinilestradiol es de 2,8 - 8,6 L/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, formándose varios metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres o como conjugados glucurónido o sulfato en suero. La tasa de aclaramiento metabólico desde el suero es de 2,3 - 7 mL/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones de etinilestradiol en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de en torno a 1 hora y 10 - 20 horas, respectivamente.

El etinilestradiol no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar de 4:6 y su semivida es de 1 día, aproximadamente

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios experimentales con altas dosis realizados en animales han mostrado virilización de los fetos hembra.

Datos preclínicos de estudios convencionales sobre toxicidad crónica, mutagenicidad y carcinogenicidad no revelaron un riesgo especial en humanos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Prevención del embarazo.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Concentración: 0,15 mg - 0,03 mg

1 tableta diaria por 28 días consecutivos, comenzando el 1er día de la menstruación.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos se deben tomar por vía oral en el orden que se indica en el envase tipo blíster, aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido si fuera necesario. Cada envase sucesivo se comenzará a usar al día siguiente de terminar el envase previo. Suele aparecer una hemorragia por privación. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de comenzar a tomar los comprimidos de placebo (comprimidos sin principio activo) y puede no terminar hasta que se empiece el siguiente envase. La protección anticonceptiva se reduce si han transcurrido más de 12 horas desde que la mujer tenía que haber tomado un comprimido. Las dos reglas básicas siguientes se aplican en caso de olvido de los comprimidos:

La toma de los comprimidos activos nunca debe interrumpirse durante más de 7 días. La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario requiere 7 días de consumo ininterrumpido de los comprimidos.

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)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Vaginitis, incluyendo candidiasis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad. Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios

Muy raras: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

Frecuencia no conocida: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Retención de líquidos.

Poco frecuentes: Cambios en el apetito (aumento o disminución).

Raras: Intolerancia a la glucosa.

Muy raras: Exacerbación de la porfiria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, alteración del estado de ánimo.

Poco frecuentes: Disminución de la libido.

Raras: Aumento de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, nerviosismo, vértigo.

Poco frecuentes: Migraña.

Muy raras: Exacerbación de corea.

Trastornos vasculares

Raras: Tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial.

Muy raras: Agravamiento de varices.

Trastornos oculares

Raras: Intolerancia a las lentes de contacto.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Vómitos, cólicos, hinchazón diarrea.

Muy raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Ictericia colestásica.

Muy raras: Adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular, colecistopatía incluyendo cálculos biliares.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, acné.

Poco frecuentes: Urticaria, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia.

Raras: Eritema nodoso, eritema multiforme.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Síndrome hemolítico urémico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Sangrados, manchados.

Frecuentes: Mastalgia, dolor de mamas, dismenorrea, cambios en el flujo menstrual y ectropión cervical, amenorrea.

Poco frecuentes: Aumento del tamaño de las mamas.

Raras: Secreción mamaria, flujo vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Edema.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso.

Raras: Pérdida de peso.

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial, cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia.

Raras: Disminución de los niveles séricos de folatos.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a 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://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El metabolismo del levonorgestrel aumenta con el uso concomitante de inductores enzimáticos hepáticos.

Entre los fármacos que se sospecha tienen la capacidad de reducir la eficacia de los medicamentos que contienen levonorgestrel se incluyen antiepilépticos: barbitúricos, primidona, fenitoína, carbamazepina, plantas medicinales con *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan), rifampicina, ritonavir, rifabutina y griseofulvina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los medicamentos que contienen levonorgestrel pueden aumentar el riesgo de toxicidad de la ciclosporina debido a la posible inhibición del metabolismo de la ciclosporina.

Efecto de otros medicamentos sobre etinilestradiol/levonorgestrel

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, lo que puede ocasionar hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción. En la literatura se han descrito las siguientes interacciones.

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Medicamentos que pueden disminuir la eficacia de los AOCs

La reducción de la concentración de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales, y reducir la eficacia del anticonceptivo oral.

Por reducción del tránsito intestinal: Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio), Purgantes.

Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450)

Anticonvulsivantes: Etosuximida, oxcarbazepina, topiramato, felbamato.
Otros: Lansoprazol, modafinilo.

Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchos inhibidores de la proteasa del VIH y del virus de la hepatitis C y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos o de los progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática cuando se administra conjuntamente con AOCs.

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de barrera además de etinilestradiol/levonorgestrel, o elegir otro método de anticoncepción si dichos medicamentos van a ser utilizados durante periodos prolongados de tiempo. El método de barrera debe utilizarse mientras dure la administración concomitante del fármaco, y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si el periodo durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos del envase de etinilestradiol/levonorgestrel se comenzará el



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

siguiente envase de etinilestradiol/levonorgestrel sin respetar el intervalo usual libre de toma de comprimidos.

Medicamentos que pueden incrementar la eficacia de los AOCs

Atorvastatina.

Inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol (acetaminofeno).

Inhibidores enzimáticos (disminución del aclaramiento de los AOCs).

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 como los antifúngicos azoles (p.ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, macrólidos (p.ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de ambos.

Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas del etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces respectivamente, cuando se toman conjuntamente con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de etinilestradiol/levonorgestrel sobre otros medicamentos

Anticoagulantes orales: los AOC reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación, sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.

Antidiabéticos orales e insulina: los AOC reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

El etinilestradiol puede interferir en el metabolismo de otros fármacos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o por inducción de la conjugación hepática de fármacos, particularmente glucuronización.

De acuerdo a esto, la concentración en plasma y tejidos puede:

Incrementarse:

- Betabloqueantes: Los AOC incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol, oxprenolol y propanolol, pero, estadísticamente sólo es significativo para el metoprolol.
- Teofilina.
- Corticoides: Prednisolona. Los AOC incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

misma, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.

- Flunarizina: Se ha observado que el tratamiento concomitante de flunarizina y anticonceptivos orales incrementa el riesgo de galactorrea.

Disminuirse:

- Analgésicos: El etinilestradiol puede reducir la intensidad y duración del efecto analgésico del paracetamol y los salicilatos.
- Clofibratos.
- Lamotrigina.
- El etinilestradiol *in vitro* es un inhibidor reversible del CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor basado en el mecanismo del CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2. En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal con etinilestradiol dio lugar a un nulo o débil aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4 (p.ej., midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 pueden aumentar débilmente (p.ej., teofilina) o moderadamente (p.ej., melatonina y tizanidina).

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, puede aumentar el riesgo de elevaciones de la alaninoaminotransferasa (ALT). Por tanto, las mujeres que tomen etinilestradiol/levonorgestrel deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos. Etinilestradiol/levonorgestrel puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos medicamentos.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos orales puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio:

Los parámetros bioquímicos de función hepática (reducción de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), tiroidea (aumento de la T3 y T4 total debido a un aumento de TBG, reducción de la producción de resina T3 libre), adrenal (aumento del cortisol en plasma, aumento del cortisol unido a globulina, reducción de la DHGA) y renal (aumento de la creatinina).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/lipoproteicas.

Parámetros del metabolismo de los carbohidratos (la tolerancia a la glucosa puede verse disminuida) y parámetros de coagulación y fibrinólisis (aumento de protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; disminución de la antitrombina III; aumento de la agregabilidad plaquetaria inducida por norepinefrina).

Descenso de los folatos séricos. Esto debe ser considerado en mujeres que se quedan embarazadas al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con AOC, siendo aconsejable la toma de suplementos de ácido fólico antes de la concepción.

Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. Debe informarse al laboratorio acerca de la utilización de anticonceptivos orales.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los anticonceptivos orales aumentan la frecuencia de coleditiasis.

Estudios clínicos señalan la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y accidente vascular cerebral en mujeres jóvenes sanas, por lo tanto, el comienzo de síntomas visuales o de cefalea grave debe considerarse como indicación para la suspensión del anticonceptivo oral.

En pacientes con antecedentes de cálculos biliares debe ser evaluada su condición antes y durante la terapia con anticonceptivos orales.

Aquellas pacientes mayores de 35 años y fumadoras tienen riesgo aumentado de sufrir accidentes vasculares cerebrales cuando se administran anticonceptivos orales.

En caso de cirugía electiva: La administración de anticonceptivos orales debe suspenderse, por lo menos un mes antes de toda intervención para evitar un aumento del riesgo de trombosis postoperatoria.

La administración de anticonceptivos orales en pacientes obesas debe ser indicada por el médico tratante, posterior a la evaluación del beneficio/riesgo.

En pacientes epilépticos puede aumentar la frecuencia de las crisis; en pacientes con anemia de células falciformes o enfermedad falciforme por hemoglobina C, pacientes con intolerancia a la glucosa, diabetes, cefalea migrañosa, hipertensión arterial, hemorragia genital de etiología no precisada y en pacientes con hiperlipidemia.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. La decisión de utilizar etinilestradiol/levonorgestrel se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con etinilestradiol/levonorgestrel cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible al efecto producido por los factores de confusión como son el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (VPH).

En raras ocasiones se han comunicado tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales que suponen una amenaza para la vida. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Se ha observado un incremento leve del riesgo relativo de cáncer cervical y de neoplasia intraepitelial de cérvix. Dada la influencia biológica de los AOC sobre estas lesiones, se recomienda que, en caso de prescribir un AOC se hagan citologías cervicales periódicas. Los tumores malignos pueden suponer una amenaza para la vida o tener un desenlace mortal.

Otras afecciones

En mujeres que presentan hiperplasia endometrial el médico deben valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de la prescripción de AOC, y vigilar estrechamente a la paciente durante el período de tratamiento, realizando citologías cervicales periódicamente.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico y pérdida de audición por otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de hormonas sexuales, requiere la suspensión del AOC.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se ha asociado el uso de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

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.

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá suspender la medicación y emplear un método anticonceptivo alternativo. Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Alanina aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Las elevaciones de alanina aminotransferasa también se han observado con los medicamentos antivirales del virus de la hepatitis C que contienen glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Reducción de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir si la usuaria olvida tomar algún comprimido, si presenta trastornos gastrointestinales, o si toma alguna medicación concomitante.

8.2. Embarazo

Existen fundadas evidencias de que la administración de hormonas sexuales femeninas durante el embarazo puede ocasionar malformaciones congénitas, por lo tanto, antes de administrar el producto debe descartarse el embarazo.

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

8.3. Lactancia

Levonorgestrel se excreta con la leche materna. La exposición potencial del lactante a levonorgestrel puede reducirse si la mujer toma el comprimido inmediatamente después de una toma y evita la lactancia tras la administración de levonorgestrel.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Tromboflebitis, enfermedad tromboembólica, enfermedad vascular cerebral, oclusión coronaria, hipertensión arterial severa, insuficiencia hepática, cáncer de mama y otras neoplasias estrógeno-dependientes, porfiria, obesidad, mayores de 35 años, obesas fumadoras.

Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).

Presencia de factores de riesgo grave o múltiple de trombosis arterial:

- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Hipertensión grave.
- Dislipoproteinemia grave.

Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, como la resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).

Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

Pancreatitis o antecedentes de esta afección, si se asocia a hipertrigliceridemia importante.

Hemorragia vaginal de causa no diagnosticada.

Amenorrea de causa desconocida.

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

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han registrado reacciones adversas graves tras la ingestión aguda de grandes dosis de anticonceptivos orales. Una sobredosificación puede provocar náuseas y una posible hemorragia por privación.

10.2. Tratamiento

No existen antídotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo 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

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022