

FEMIGEN

Acetato de Ciproterona 2,0 mg +
Etinilestradiol 0,035 mg



COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene

Acetato de Ciproterona.....2,0 mg.

Etinilestradiol.....0,035 mg.

Excipientes.....c.s.

Mecanismo de acción:

El acetato de ciproterona inhibe la influencia de los andrógenos, que también son producidos por el organismo femenino. De este modo, es posible tratar enfermedades cuya causa sea o bien un aumento en la producción de andrógenos o una sensibilidad especial a estas hormonas. Mientras se está tomando este medicamento, se reduce la función aumentada de las glándulas sebáceas, que desempeñan un papel importante en el desarrollo del acné y seborrea. Esto lleva, habitualmente después de 3 a 4 meses de tratamiento, a la curación de las exacerbaciones existentes del acné. Generalmente, el exceso de grasa del pelo y la piel desaparece antes. De igual manera, disminuye la pérdida de pelo que frecuentemente acompaña a la seborrea. El tratamiento está indicado en mujeres en edad fértil que presenten formas leves de hirsutismo y en particular en casos de ligero aumento del vello facial; no obstante, los resultados no se hacen aparentes hasta varios meses después de su uso. Además del efecto antiandrogénico descrito, El acetato de ciproterona tiene también un efecto progestacional intenso. De este modo, la administración aislada del acetato de ciproterona produciría alteraciones del ciclo, que se evitan mediante su combinación con etinilestradiol. Esto es así siempre que el preparado se tome cíclicamente según las instrucciones. El efecto anticonceptivo se basa en la interacción de varios factores. Se considera que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de la protección contra el embarazo, las combinaciones estrógenos/progestágenos tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas, pueden ser útiles al decidir el método de control de la natalidad. El ciclo es más regular, la menstruación es, con frecuencia, menos

dolorosa y el sangrado es menos intenso. Esto último puede dar lugar a una reducción en la aparición de déficit de hierro. Además, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, patología mamaria benigna y embarazo ectópico.

Farmacocinética:

Acetato de ciproterona

Absorción: El acetato de ciproterona administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Aproximadamente 1,6 horas después de una administración única se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 15 ng/mL. La biodisponibilidad es aproximadamente del 88%.

Distribución: El acetato de ciproterona se fija casi exclusivamente a la albúmina plasmática. Sólo el 3,5 - 4% de las concentraciones plasmáticas totales del fármaco están presentes como esteroides libres. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no influye sobre la unión a proteínas plasmáticas del acetato de ciproterona.

Metabolismo: El acetato de ciproterona es metabolizado casi completamente. El principal metabolito en plasma se forma mediante la enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450.

La tasa de aclaramiento del plasma es de aproximadamente 3,6 mL/min/kg.

Eliminación: Los niveles plasmáticos del acetato de ciproterona disminuyen en 2 fases que se caracterizan por semividas de aproximadamente 0,8 horas, y aproximadamente 2,3 - 3,3 días.

El acetato de ciproterona se excreta parcialmente sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en proporción aproximada de 1:2. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1,8 días.

Estado de equilibrio: La farmacocinética del acetato de ciproterona no está influida por los niveles de SHBG. Tras la administración diaria, los niveles plasmáticos del fármaco aumentan en aproximadamente 2,5 veces, alcanzando el estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

Etinilestradiol

Absorción: El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de

aproximadamente 71 pg/mL en 1,6 horas. Durante la absorción y primer paso hepático, el etinilestradiol es metabolizado extensamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media aproximada del 45% con una gran variación interindividual de aproximadamente el 20 - 65%.

Distribución: El etinilestradiol se une en gran medida, pero no específicamente, a la albúmina plasmática (aproximadamente en un 98%) e induce un aumento en las concentraciones plasmáticas de SHBG.

Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2,8 - 8,6 L/kg.

Metabolismo: El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados y éstos aparecen como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfatos. Se determinó una tasa de aclaramiento de aproximadamente 2,3 - 7 mL/ min/kg.

Eliminación: Los niveles plasmáticos del etinilestradiol disminuyen en 2 fases de disposición caracterizadas por semividas de aproximadamente 1 hora y de 10 - 20 horas respectivamente.

El fármaco no se excreta sin metabolizar, siendo excretados los metabolitos de etinilestradiol por vía urinaria y biliar, en una proporción de 4:6. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

Estado de equilibrio: El estado de equilibrio se alcanza durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento, cuando los niveles plasmáticos del fármaco, comparados con una dosis única, son superiores en un 60%.

Indicaciones:

Tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes en mujeres, tales como acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico), alopecia androgénica y formas leves de hirsutismo.

Anticoncepción en pacientes con las manifestaciones de androgenización arriba señaladas. Aunque este medicamento también actúa como anticonceptivo oral, no deberá ser empleado en mujeres solamente

con fines anticonceptivos, sino que su empleo debe reservarse para aquellas mujeres

que requieran tratamiento de las enfermedades andrógeno-dependientes indicadas.

Posología y modo de uso:

El Femigen® inhibe la ovulación y, por tanto, previene el embarazo. Por consiguiente, las pacientes que estén tomando este producto no deben usar un anticonceptivo hormonal adicional, ya que la paciente estaría expuesta a una dosis excesiva de hormonas. El Femigen® debe tomarse regularmente para alcanzar la eficacia terapéutica y, adicionalmente, la protección anticonceptiva requerida. La pauta de administración de este fármaco es similar a la pauta habitual de la mayoría de los anticonceptivos orales combinados. Por tanto, deben tenerse en cuenta las mismas normas de administración. Su toma irregular puede provocar hemorragias inter-menstruales y podría deteriorar su eficacia terapéutica y anticonceptiva.

Cómo tomar Femigen®: Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, cada día, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario. Se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días libres de toma de comprimidos, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. Habitualmente ésta comienza en los días 2 - 3 después de la toma del último comprimido, y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de Femigen® sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior): La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2 a 5 del ciclo, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado (AOC): La paciente debe empezar a tomar este medicamento preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido activo del AOC que estaba tomando previamente y, como muy tarde, en el día siguiente de haber finalizado el intervalo usual libre de toma de comprimidos o de toma de comprimidos de placebo de su AOC previo.

Cambio a partir de un método sólo a base de progestágenos (minipíldora, inyección, implante) o de

un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU): La paciente puede cambiar cualquier día de la toma de la minipíldora (si se trata de un implante o un SIU, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

Tras un aborto en el primer trimestre: La paciente puede comenzar de inmediato. Cuando así lo haga, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un parto o un aborto en el segundo trimestre: Se debe aconsejar a la paciente que empiece el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar a la paciente que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la paciente ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso de Femigen® o bien la mujer tiene que esperar para comenzar el tratamiento a su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido: Si la paciente se retrasa menos de 12 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La paciente debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe seguir tomando los comprimidos siguientes a la hora habitual. Si se retrasa más de 12 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida.

La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1) Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.

2) Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

Semana 1: La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes

debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté la paciente del intervalo usual libre de toma de comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

Semana 2: La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la paciente haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales.

Sin embargo, si este no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la paciente que tome precauciones adicionales durante 7 días.

Semana 3: El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a la cercanía del intervalo libre de toma de comprimidos. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las 2 opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la paciente haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la paciente que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1) La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. El siguiente envase debe comenzarse tan pronto como termine el actual, es decir, sin interrupción alguna entre envases.

2) También se puede aconsejar a la paciente que deje de tomar los comprimidos del envase actual.

Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 7 días. Si la paciente olvida comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal libre de toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Contraindicaciones:

En presencia de cualquiera de los procesos que se indican a continuación, no se deben emplear

preparados que contengan combinaciones de estrógenos/progestágenos. Si cualquiera de estos procesos aparece por primera vez durante su uso, se debe suspender inmediatamente el tratamiento. Presencia o antecedentes de un accidente cerebrovascular de origen no tromboembólico. Antecedentes personales de tromboembolismo venoso idiopático (TEV) confirmado o antecedentes familiares (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en alguno de los padres en edad relativamente temprana). Presencia o antecedentes de procesos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar). Presencia o antecedentes de procesos tromboembólicos arteriales (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o pródromos de una trombosis (ataque isquémico transitorio, angina de pecho). Migraña con aura focal. Diabetes mellitus con afectación vascular. La presencia de uno o varios factores de riesgo graves o múltiples de trombosis arterial o venosa también pueden constituir una contraindicación. Hipertensión arterial no controlada. Valvulopatías trombogénicas. Pancreatitis o antecedentes de la misma si se asocia a hipertrigliceridemia grave. Presencia o antecedentes de 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 neoplasias malignas de los órganos genitales o de las mamas estrógeno-dependiente. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Lactancia. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones adversas:

Existe un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en todas las pacientes que utilicen Femigen®. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales se ha asociado con: incremento del riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical. Incremento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama.

Las reacciones adversas se citan a continuación clasificadas según su frecuencia de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuentes: 10%. Frecuentes: 1% y <10%. Poco frecuentes: 0,1% y <1%. Raras: 0,01% y <0,1%. Muy raras:<0,01%

Infecciones comunes: Frecuentes: vaginitis, incluyendo candidiasis.

Trastornos del sistema inmune: Raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios.

Muy raras: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Poco frecuentes: cambios en el apetito (aumento o disminución). Raras: intolerancia a la glucosa. Muy raras: exacerbación de la porfiria.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: cefaleas, incluyendo migrañas, nerviosismo, vértigo. Muy raras: exacerbación de corea.

Trastornos oculares: Raras: intolerancia a las lentes de contacto. Muy raras: neuritis óptica, trombosis vascular en la retina.

Trastornos vasculares: Poco frecuentes: aumento de la presión sanguínea. Raras: episodios trombóticos venosos. Muy raras: agravamiento de varices.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal. Poco frecuentes: cólicos, hinchazón. Muy raras: pancreatitis, adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular.

Trastornos hepatobiliares: Raras: ictericia colestásica. Muy raras: colestiopatía incluyendo cálculos biliares.

Trastornos de piel y anexos: Poco frecuentes: rash, cloasma que puede persistir. Raras: eritema nodoso. Muy raras: eritema multiforme.

Trastornos renales y urinarios: Muy raras: síndrome hemolítico urémico.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Muy frecuentes: sangrados, manchados. Frecuentes: dolor mamario, tensión mamaria, aumento mamario, secreción mamaria, dismenorrea, cambios en el flujo menstrual, cambios en la secreción vaginal y ectropión cervical, amenorrea.

Trastornos generales: Frecuentes: retención de líquidos, edema, cambios de peso (ganancia o pérdida).

Pruebas de laboratorio: Poco frecuentes: cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo

hipertrigliceridemia. Raras: disminución de los niveles séricos de folatos.

Precauciones y advertencias:

Razones para el cese inmediato en la toma de Femigen®

Primer episodio, o exacerbación, de cefaleas de tipo migrañoso o cefaleas inusualmente frecuentes o graves. Alteraciones súbitas de la visión o de la audición, u otras alteraciones de la percepción. Primeros signos de tromboflebitis o síntomas tromboembólicos (como dolores inusuales o inflamación de la/s pierna/s, dolores punzantes al respirar o tos sin motivo aparente). Sensación de dolor o tensión precordial. Seis semanas antes de cualquier cirugía mayor programada (abdominal, ortopédica), cualquier cirugía de las piernas, tratamiento médico de las venas varicosas o periodos de inmovilización prolongada, como por ejemplo, después de accidentes o de una intervención quirúrgica. No se debe reanudar el tratamiento hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. En caso de cirugía de emergencia, suele estar indicada la profilaxis trombótica, por ejemplo con heparina subcutánea. Aparición de ictericia, hepatitis o prurito generalizado. Aumento de los ataques/crisis epilépticas. Aumento significativo de la presión sanguínea. Aparición de depresión grave. Dolor abdominal superior intenso o hepatomegalia. Claro empeoramiento de aquellas enfermedades que se conoce que pueden empeorar durante el uso de anticonceptivos hormonales o durante el embarazo. El embarazo es un motivo para detener el tratamiento de forma inmediata, ya que algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales tomados en fases tempranas del embarazo podrían incrementar ligeramente el riesgo de malformaciones fetales, aunque otros estudios han fracasado en su intento de apoyar estos descubrimientos. Por lo tanto, esta posibilidad no puede excluirse aunque, si el riesgo existe, éste es pequeño.

Tromboembolismo y otros trastornos vasculares: Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un aumento de riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas venosas y arteriales, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos episodios ocurren raramente.

Femigen® está compuesto por el progestágeno y el estrógeno respectivamente, y se administra durante 21

días de cada ciclo mensual. Por lo tanto, tiene una composición similar a la de un anticonceptivo oral combinado (AOC). El uso de cualquier AOC, o de nuestro medicamento, lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, comparado con la no utilización. El incremento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un AOC por primera vez. Este incremento del riesgo es menor que el riesgo de TEV asociado con el embarazo, que se estima en 60 casos/100.000 embarazos. No siempre se logra la recuperación total de estos trastornos. El TEV produce la muerte en el 1 - 2% de los casos. Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales con bajo contenido estrogénico (< 50 mg etinilestradiol) es de hasta 40 casos por 100.000 mujeres/años, en comparación con 5 - 10 casos por 100.000 mujeres/años para las no usuarias. Existen evidencias epidemiológicas de que la incidencia de TEV es superior en usuarias de acetato de ciproterona-etinilestradiol en comparación con usuarias de AOCs con bajo contenido estrogénico (<50 mg). De forma extremadamente rara, se han comunicado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej., arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

No existe consenso sobre si la aparición de estos episodios están asociados al uso de AOC.

Los síntomas de los episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos, o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: Dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, que se puede irradiar a brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopia; lenguaje arrastrado o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un hemicuerpo o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo". Existen determinados factores que pueden incrementar el riesgo de trombosis venosa, como la obesidad severa (índice de masa corporal >30 kg/m²), la edad avanzada, una predisposición genética a la aparición de trombos, o antecedentes personales o familiares de TEV idiopático confirmado (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en los padres a edades relativamente tempranas).

Además, el riesgo de TEV puede aumentar temporalmente durante una inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de las piernas o un traumatismo mayor. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso. Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio. Dadas las indicaciones terapéuticas de acetato de ciproterona-etinilestradiol para el tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes, tales como acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico), alopecia androgénica y las formas leves de hirsutismo, probablemente el grupo de pacientes de acetato de ciproterona-etinilestradiol incluye mujeres con un aumento inherente del riesgo cardiovascular, como el asociado con el síndrome del ovario poliquístico. Estudios epidemiológicos también han asociado el uso de los AOC con un incremento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio). Ciertos factores, como el tabaquismo, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes, la dislipoproteinemia y la migraña, pueden incrementar el riesgo de tromboembolismo arterial. El riesgo de trombosis arterial asociado a los anticonceptivos orales aumenta con la edad y se agrava con el consumo de tabaco. Un aumento en la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso del medicamento (que puede ser un pródromo de un accidente cerebrovascular) puede ser motivo para la suspensión inmediata del tratamiento.

Tumores: Un meta análisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos ha informado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están en tratamiento con AOC, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. El cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años y el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con las no usuarias de AOC. El incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, por estar sometidas a una vigilancia clínica más regular, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Por lo tanto, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de AOC en alguna ocasión tienden a estar

menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las no usuarias de AOC. 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 intra-abdominales con riesgo vital. 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 intra-abdominal. En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible a otros factores como son el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (HPV). 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. Otras afecciones: En las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de AOC. Durante el empleo de AOC se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños incrementos de la tensión arterial, aunque raramente tienen una relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida durante el uso de acetato de ciproterona-etinilestradiol, es prudente que el médico retire el tratamiento y trate la hipertensión. Cuando se considere oportuno puede reanudarse el uso de este medicamento si con el tratamiento antihipertensivo se pueden lograr valores de tensión normales. En mujeres que presentan hiperplasia endometrial el médico debe 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. 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 trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de este anticonceptivo 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 de dicho medicamento. Los AOC pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, aunque no es necesario modificar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que usan AOC de baja dosis (con < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras tomen el fármaco en cuestión. 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 el medicamento. Si en mujeres que padecen hirsutismo, recientemente se han desarrollado síntomas o han aumentado sustancialmente, deben aclararse las posibles causas (tumor productor de andrógenos, déficit de enzimas suprarrenales). Este medicamento por contener glicerol como excipiente puede ser perjudicial a dosis elevadas. Puede provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea. Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá valorar la interrupción del tratamiento. Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Reducción de la eficacia: La eficacia de este medicamento puede disminuir si la paciente olvida tomar algún comprimido, presenta trastornos gastrointestinales o toma alguna medicación concomitante. No deben tomarse preparaciones a base de plantas medicinales con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente con el fármaco, porque sus niveles plasmáticos pueden reducirse disminuyendo el efecto terapéutico y aumentando el riesgo de embarazo y de aparición de hemorragias intermenstruales.

Irregularidades en el control del ciclo: Durante el empleo del medicamento se puede producir sangrado irregular (manchado [spotting] o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos 3 ciclos. Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y se realizarán los métodos diagnósticos apropiados para excluir procesos malignos, infecciones o embarazo.

En algunas mujeres puede que no se produzca la hemorragia por privación durante el intervalo libre

de toma de comprimidos. Si el medicamento se ha tomado siguiendo las instrucciones descriptas anteriormente, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta de la hemorragia por privación o si faltan 2 hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar el tratamiento con dicho medicamento.

Restricciones de uso:

Este producto debe administrarse con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática y renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, litiasis vesicular, enfermedad coronaria, cáncer de mama y diabetes mellitus.

Interacciones con medicamentos/alimentos:

Las interacciones entre combinaciones de estrógenos/progestágenos y otros fármacos pueden dar lugar a hemorragia por disrupción y/o fallo de la anticoncepción. En la literatura se han descrito las siguientes interacciones.

Medicamentos que pueden disminuir la concentración sérica de etinilestradiol: La reducción de la concentración de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y reducir la eficacia del medicamento:

- 1) Por reducción del tránsito intestinal: Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio). Purgantes. Algunos antibióticos como la eritromicina.
- 2) Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450): Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato. Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutina.

Otros: griseofulvina, lansoprazol, modafinil, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan). En el caso de este último el efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento con Hierba de San Juan.

- 3) Por disminución de la circulación enterohepática: Penicilina y derivados. Tetraciclinas.

- 4) Otros: Algunos medicamentos antiretrovirales: ritonavir, nelfinavir, nevirapina.

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de

barrera además del que nos aplica, o elegir otro método de anticoncepción.

Con fármacos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse mientras dure la administración concomitante del fármaco, y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el periodo durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos del envase, se comenzará el siguiente envase sin respetar el intervalo usual libre de toma de comprimidos.

Medicamentos que pueden incrementar la concentración sérica de etinilestradiol: atorvastatina inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol. Sustancias que inhiban la isoenzima 3A4 del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandromicina.

Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos orales:

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 glucuro-nización. De acuerdo a esto, la concentración en plasma y tejidos puede:

A) Incrementarse:

Ciclosporina: La administración concomitante con AOC incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. Bloqueantes: los AOC incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol, teofilina.

Corticoides: Prednisolona. Los AOC incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a las mismas, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.

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

B) Disminuirse:

Analgésicos: El etinilestradiol puede reducir la intensidad y la duración del efecto analgésico del paracetamol y los salicilatos.

Clofibratos: Debe consultarse la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

Pruebas de laboratorio: El uso de preparaciones como acetato de ciproterona-etinilestradiol pueden 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 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 los niveles de creatinina).

Los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) por ejemplo globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/ lipoprotéicas.

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; 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.

Sobredosis:

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en adolescentes, ligera hemorragia vaginal. No existen antidotos y el tratamiento debe ser sintomático. En caso de sobredosis, concurrir al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sitio en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel.: 220 418 - Asunción, Paraguay.

Presentación:

Caja conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.

LadyPharma 

Elaborado por **León Farma S.A.**

Calle la Vallina 24008, Polígono

Industrial Navatejera - España.

Para **Laboratorio de Productos**

Eticos C.E.I.S.A - División LadyPharma

Atilio Galfre 151 y Calle 1, San Lorenzo - Paraguay.

Tel: (595-21) 521 390 R.A. - Fax: (595-21) 521 389

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837.

Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.