



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-09271778-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-09271778-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APRIL 28 / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVONORGESTREL 0,100mg – ETINILESTRADIOL 0,020mg; aprobada por Certificado N° 45.685.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

APRIL 28 / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVONORGESTREL 0,100mg – ETINILESTRADIOL 0,020mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-40920758-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-40921001-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.685 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-09271778-APN-DGA#ANMAT

gp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.02 17:16:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.02 17:16:31 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

APRIL® 28

INFORMACIÓN PARA LA USUARIA

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el APRIL®28, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó APRIL®28 sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su tratamiento. APRIL®28 debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

NOMBRE COMERCIAL

APRIL®28

NOMBRE GENÉRICO

Levonorgestrel 0,1mg/Etinilestradiol 0,02 mg (21 comprimidos activos + 7 inertes)

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre APRIL 28®?

Cosas importantes que debe saber acerca de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC):

- Son uno de los métodos anticonceptivos reversibles más fiables si se utilizan correctamente.
- Aumenta ligeramente el riesgo de sufrir un coágulo de sangre en las venas y arterias, especialmente en el primer año o cuando se reinicia el uso de un anticonceptivo hormonal combinado tras una pausa de 4 semanas o más.
- Esté alerta y consulte a su médico si cree que puede tener síntomas de un coágulo de sangre

Si nota posibles signos de un coágulo de sangre que pueden significar que está sufriendo un coágulo de sangre en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda), un coágulo de sangre en el pulmón, es decir, embolia pulmonar), un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular.

2) ¿Qué es APRIL®28 y para que se utiliza?

APRIL®28 es un anticonceptivo hormonal oral combinado y se utiliza para prevenir el embarazo.

Cada comprimido de color anaranjado contiene dos hormonas femeninas diferentes, levonorgestrel y etinilestradiol. Cada uno de los 21 comprimidos redondos de color anaranjado contiene 0,1 mg de levonorgestrel y 0,02 mg de etinilestradiol. Los

comprimidos de color blanco no contienen principios activos y se conocen también como comprimidos inertes.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar APRIL®28 y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar APRIL®28?

- Si la mujer es alérgica al levonorgestrel, etinilestradiol o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Esta alergia se puede reconocer por la aparición de prurito, erupción cutánea o inflamación.
- Si tiene (o ha tenido en el pasado) un coágulo de sangre (trombosis) en un vaso sanguíneo de la pierna, en los pulmones (embolia) u otros órganos.
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S”.
- Si tiene (o ha tenido en el pasado) un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.
- - Si tiene (o ha tenido en el pasado) una enfermedad que pueda predecir un ataque cardíaco (p. ej., angina de pecho, que provoca un dolor intenso en el pecho) o un accidente cerebrovascular (p. ej., un pequeño accidente cerebrovascular transitorio sin efectos residuales).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) una determinada forma de migraña (con los denominados síntomas focales neurológicos).
- Si tiene una enfermedad que pudiera aumentar el riesgo de trombosis en las arterias. Estas advertencias se aplican en las siguientes situaciones:
 - Diabetes con daños en los vasos sanguíneos,
 - Presión arterial muy alta.
 - Concentraciones muy altas de grasa en sangre (colesterol o triglicéridos).
- Si padece predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante del lupus).
- Si tiene (o ha tenido) inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Si tiene o ha tenido en el pasado una enfermedad hepática y si su función hepática aún no es normal.
- Si padece o ha padecido un tumor en el hígado.
- Si tiene (o ha tenido) o si hay sospecha de cáncer de mama o cáncer en órganos genitales.
 - Si tiene una hemorragia vaginal de causa desconocida.
 - Si no tiene el periodo desde hace varios meses sin una causa conocida.
 - Si padece hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

¿Qué debo informar a al médico antes de tomar APRIL®28?

Antes de empezar a tomar APRIL®28, su médico le hará algunas preguntas sobre sus antecedentes médicos y sobre sus familiares cercanos. También medirá su presión arterial y, dependiendo de su situación personal, también puede efectuar otras pruebas.

Existen varias situaciones en las que debe dejar de tomar APRIL®28 o en las cuales puede disminuir la eficacia de APRIL®28. En estas situaciones, no debe mantener relaciones sexuales o, en caso contrario, debe adoptar otras precauciones anticonceptivas no hormonales, p. ej., usar un preservativo u otro método de barrera.

No utilice los métodos del ritmo o de la temperatura. Esos métodos son poco confiables, ya que APRIL®28 altera los cambios mensuales de la temperatura corporal y del moco cervical. Al igual que otros anticonceptivos hormonales, APRIL®28 no protege frente a la infección por el VIH (SIDA) o a cualquier otra enfermedad de transmisión sexual.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar APRIL®28. En algunas situaciones, debe tener precaución especial durante el uso APRIL®28 o de cualquier otro anticonceptivo hormonal combinado, y puede ser necesario que su médico le controle regularmente. Si se encuentra en alguna de las situaciones siguientes, debe informar a su médico antes de empezar a usar APRIL®28. Si alguna de las siguientes situaciones se desarrolla o empeora mientras está usando APRIL®28, también debe informar a su médico:

- Si un familiar cercano tiene o ha tenido cáncer de mama.
- Si tiene una enfermedad del hígado o de la vesícula biliar.
- Si tiene diabetes.
- Si necesita una operación, o está sin moverse por un largo período de tiempo (ver mayor riesgo de sufrir coágulos de sangre).
- Si acaba de dar a luz tiene un mayor riesgo de sufrir coágulos de sangre. Debe preguntar a su médico cuánto tiempo después del parto puede empezar a tomar APRIL®28.
- Si tiene enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria).
- Si tiene SUH (síndrome urémico hemolítico), un trastorno de la sangre que provoca daños renales.
- Si tiene anemia drepanocítica (una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos de la sangre).
- Si tiene epilepsia.
- Si tiene LES (lupus eritematoso sistémico, un trastorno del sistema inmunitario).
- Si tiene una enfermedad que haya aparecido por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de hormonas sexuales (p. ej., pérdida de audición, porfiria [una enfermedad de la sangre], herpes gestacional [una erupción cutánea con

vesículas que aparece durante el embarazo], corea de Sydenham [una enfermedad de los nervios en la cual se producen movimientos bruscos del cuerpo]).

- Si tiene o ha tenido alguna vez cloasma (manchas pigmentadas de color marrón dorado que se conocen como "manchas del embarazo", en especial en la cara). Si así fuera, evite la exposición directa a la luz solar o a la luz ultravioleta.

- Si experimenta síntomas de angioedema como hinchazón de la cara, lengua y/o garganta, y/o dificultad para tragar o urticaria con posible dificultad para respirar, contacte con un médico de forma inmediata. Los productos que contienen estrógenos pueden causar o empeorar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Trastornos psiquiátricos

Algunas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales como APRIL®28 han notificado depresión o un estado de ánimo deprimido. La depresión puede ser grave y a veces puede inducir pensamientos suicidas. Si experimenta alteraciones del estado de ánimo y síntomas depresivos, póngase en contacto con su médico para obtener asesoramiento médico adicional lo antes posible

¿Puedo tomar APRIL®28, con otros medicamentos?

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento de venta bajo receta o venta libre, incluyendo hierbas medicinales.

Además, comente con cualquier otro médico o dentista que le prescriba otros medicamentos (o con el farmacéutico que los dispense) que está usando APRIL®28. Le podrán decir si necesita añadir otras medidas anticonceptivas (p. ej., preservativo) y, en ese caso, durante cuánto tiempo.

Es especialmente importante que informe a su médico si utiliza alguno de los siguientes medicamentos:

- Tratamiento de la motilidad intestinal (por ejemplo, metoclopramida).
- Tratamiento de infecciones por el VIH (por ejemplo, ritonavir o nevirapina)..
- Tratamiento de la tuberculosis (por ejemplo, rifampicina).
- Tratamiento de infecciones fúngicas (griseofulvina, antifúngicos azoles, p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol).
- Tratamiento de infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, p. ej., claritromicina, eritromicina).
- Tratamiento de ciertas enfermedades cardíacas y de la presión arterial alta (bloqueadores del canal del calcio, p. ej., verapamilo, diltiazem).
- Tratamiento de la artritis y artrosis (etoricoxib).
- Algunos antiepilépticos (topiramato, barbitúricos (fenobarbital), fenitoína, carbamazepina, primidona, oxcarbazepina, felbamato).
- Jugo de pomelo.
- Preparaciones a base de plantas medicinales con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

No utilice APRIL®28 si padece hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ya que estos medicamentos pueden causar aumentos en los parámetros que miden la función hepática en sangre (aumento de la enzima hepática ALT).

Su médico le prescribirá otro tipo de anticonceptivo antes de empezar el tratamiento con estos medicamentos.

APRIL®28 se puede reiniciar aproximadamente 2 semanas después de completar este tratamiento.

El antibiótico troleandomicina puede aumentar el riesgo de retención de bilis si se toma junto con los anticonceptivos orales combinados

APRIL®28 puede influenciar el efecto de otros medicamentos, como por ejemplo medicamentos que contienen ciclosporina o el antiepiléptico lamotrigina.

4) ¿Cómo debo tomar APRIL®28?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome APRIL 28® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Puede tomar APRIL28® con o sin alimentos.

Cada blíster de APRIL®28 contiene 28 comprimidos: 21 comprimidos de color anaranjado y 7 comprimidos de color blanco. Los dos tipos de comprimidos de diferente color de APRIL®28 están colocados en orden. Tome un comprimido de APRIL®28 cada día, si es necesario con una pequeña cantidad de agua. Debe tomar los comprimidos cada día, más o menos a la misma hora.

No confunda los comprimidos: tome un comprimido de **color anaranjado** una vez al día en los primeros 21 días y después un comprimido de **color blanco** cada día los últimos 7 días. Después, debe comenzar un nuevo blíster (21 comprimidos de color anaranjado y 7 comprimidos de color blanco). No dejando, por lo tanto, un descanso entre los blísteres. Para un orden correcto, siga la dirección de las flechas que hay en el blíster.

Para ayudarle a recordar la toma de cada comprimido, cada envase de APRIL®28 viene con 7 tiras adhesivas que tiene los días de la semana impresos en ellos. Tome el adhesivo de la semana que empieza con el día que empezó a tomar los comprimidos. Las flechas muestran el orden en que debe tomar los comprimidos. A lo largo de los 7 días en los que se toman los comprimidos blancos inertes (llamados días placebo), debe tener lugar la menstruación (también se puede denominar hemorragia por privación). Esta normalmente comienza el 2º o 3º día después del último comprimido anaranjado de APRIL®28. Una vez que ha tomado el último comprimido blanco, debe comenzar con el siguiente blíster, aunque no haya finalizado el sangrado. Esto significa que debe comenzar cada tira en el mismo día de la semana y que la hemorragia

por privación debe ocurrir en los mismos días cada mes.

Si toma APRIL®28 de esta forma, también estará protegida frente al embarazo durante los 7 días en los que toma los comprimidos blancos inertes.

Cuándo puede comenzar con el primer blíster de APRIL®28:

- Si no ha usado un anticonceptivo hormonal en el mes anterior.

Comience a tomar APRIL®28 el primer día del ciclo (que es el primer día de su menstruación). Si comienza a tomar APRIL®28 en el primer día de su menstruación, se está protegiendo inmediatamente frente a un embarazo. También puede comenzar en los días 2 a 5 del ciclo, pero, en ese caso, debe utilizar adicionalmente medidas extra de protección, como un preservativo, durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado (un anticonceptivo oral, anillo vaginal o parche transdérmico)

Puede comenzar a tomar APRIL®28 el día siguiente de tomar del último comprimido activo del anticonceptivo oral combinado que estaba tomando previamente (o después de retirar el anillo o el parche), pero, como muy tarde, al día siguiente de la pausa habitual sin comprimidos (sin anillo o sin parche) o del último comprimido inertes del anticonceptivo hormonal oral previo.

-Cambio desde un método que contenga sólo progestágeno (píldora o inyección de progestágenos, implante o DIU liberadores de progestágenos).

Puede cambiar cualquier día desde la píldora que contiene sólo progestágenos (si usaba un implante o DIU, en el día de su retirada, y si recibía el progestágeno por vía inyectable, en la fecha en la que correspondería la siguiente inyección), pero en todos los casos debe utilizar medidas adicionales de protección (p.ej., un preservativo) durante los primeros 7 días en los que tome APRIL®28.

-Tras un aborto en el primer trimestre

Puede empezar a tomar APRIL®28 inmediatamente. Cuando lo haga así, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales. Pida consejo a su médico.

-Tras un parto o un aborto en el segundo trimestre

No debe empezar a tomar APRIL®28 antes de los 21 a 28 días después del parto o después de un aborto en el segundo trimestre de embarazo, ya que se aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos. Si lo hace más tarde, debe utilizar un método de barrera adicional (p. ej., un preservativo) durante los 7 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de comenzar a tomar APRIL®28 o bien debe esperar a tener su primera hemorragia menstrual.

Pida consejo a su médico si no está segura de cuándo empezar.

- Si está dando el pecho y desea comenzar a tomar APRIL®28 después de tener un hijo consulte con su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis.

Si toma varios comprimidos de una vez puede tener síntomas de náuseas y vómitos. Las niñas pequeñas pueden tener hemorragia vaginal.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

u Optativamente otros centros de intoxicaciones".

¿Qué debo hacer si olvido tomar APRIL28®?

Los comprimidos de la cuarta fila del blíster son comprimidos inertes. Si se olvidó de tomar uno de estos comprimidos, no afectará al efecto de APRIL®28. Debe descartar el comprimido inerte olvidado para no prolongar la semana de placebo, lo que podría tener un efecto negativo en la efectividad de APRIL®28.

Si se olvidó de tomar un comprimido activo de las filas 1, 2 o 3, debe seguir las siguientes instrucciones:

- Si hace menos de 12 horas del olvido del comprimido, la acción anticonceptiva no disminuye. debe tomar el comprimido en cuanto se acuerde y después seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día). En este caso no es necesario que tome ninguna medida anticonceptiva adicional.
- Si hace más de 12 horas del olvido del comprimido, la protección frente al embarazo puede disminuir. Cuantos más comprimidos se olvide de tomar, mayor es el riesgo de que se reduzca la protección frente al embarazo. El riesgo de protección incompleta frente al embarazo es mayor si se olvida de tomar un comprimido al comienzo de un blíster (1ª fila) o al final de la semana 3 (3ª fila del blíster).

En consecuencia y siguiendo las indicaciones anteriores, en la práctica diaria puede aconsejarse lo siguiente:

- Más de 1 comprimido olvidado del mismo blíster, consulte con su médico.
- Un comprimido olvidado en la semana 1 (día 1 a 7)

Tome el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si esto significa que tiene que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Tome después los comprimidos a la hora habitual y tome precauciones adicionales en los siguientes 7 días, por ejemplo, un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en la semana anterior al olvido o si se olvida de comenzar un nuevo blíster después del periodo con comprimidos inertes, hay riesgo de embarazo. En ese caso, consulte con su médico.

- Un comprimido olvidado en la semana 2 (día 8 a 14)

Tome el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si esto significa que tiene que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Siga tomando los comprimidos a

la hora habitual. Si en los 7 días anteriores al del comprimido olvidado ha tomado los comprimidos correctamente, la protección frente al embarazo no se reduce y no tendrá que tomar precauciones adicionales. Pero si no es así o si ha olvidado más de 1 comprimido, debe tomar medidas anticonceptivas adicionales durante los siguientes 7 días.

-Un comprimido olvidado en la semana 3 (día 15 a 21)

El riesgo de reducción de la eficacia es inminente debido a la proximidad de la semana de descanso. No obstante, ajustando el programa de toma de comprimidos aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por tanto, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer olvido haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, debe seguir la primera de las dos opciones que se indican a continuación y ha de adoptar precauciones anticonceptivas adicionales en los 7 días siguientes.

1-Tome el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si esto significa que tiene que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después siga tomando los comprimidos a la hora habitual. En lugar de tomar los 7 comprimidos blancos inertes, vaya directamente al siguiente blíster. Lo más probable es que tenga una menstruación (hemorragia por deprivación) al terminar la segunda tira, pero también puede tener manchado o hemorragia intermenstrual cuando tome el segundo blíster.

2-También puede dejar de tomar los comprimidos activos del blíster actual, los de color anaranjado, y pasar a tomar directamente los 7 comprimidos inertes, de color blanco (anote el día en el que se olvidó de tomar el comprimido). Después, continúe con el siguiente blíster. Si desea comenzar una un nuevo blíster en un día concreto acorte el periodo de toma de comprimidos inertes a menos de 7 días.

Si se olvidó de tomar alguno de los comprimidos activos de un blíster y no tiene hemorragia en la semana que toma los comprimidos inertes, debe considerar la posibilidad de que haya quedado embarazada.

Debe contactar con su médico antes de continuar con el siguiente blíster.

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener APRIL®28?

Los efectos adversos más frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres) son:

- vaginitis (inflamación de la vagina), incluyendo candidiasis (infección por hongos en la vagina),
- cambios de humor, incluyendo depresión,
- cefaleas,
- náuseas, dolor abdominal,
- dolor mamario, tensión mamaria,
- aumento de peso.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 mujeres):

- retención de líquidos.
- disminución de la libido (deseo sexual).
- migraña.
- vómitos, diarrea.
- erupción cutánea, urticaria (picazón).
- aumento mamario.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 mujeres):

- hipersensibilidad (aumento anormal de la sensibilidad de la piel),
- aumento de la libido,
- intolerancia a las lentes de contacto.

El riesgo de tener un coágulo de sangre con APRIL®28 es pequeño, pero algunas afecciones aumentan el riesgo. Su riesgo es mayor cuando aparecen coágulos de sangre perjudiciales (trombosis) en una vena o arteria, por ejemplo:

- en una pierna o pie.
- en un pulmón.
- ataque al corazón.
- Accidente cerebrovascular (ACV).
- ACV leve o síntomas temporales similares a los de un ACV, lo que se llama accidente isquémico transitorio (AIT).
- coágulos de sangre en el hígado, estómago/intestino, riñones u ojo.

Las posibilidades de tener un coágulo de sangre pueden ser mayores si tiene cualquier otra afección que aumente este riesgo. Por ejemplo:

- eritema nodoso (un tipo de inflamación en la piel con la aparición de nódulos en las piernas), eritema multiforme (un tipo de inflamación en la piel).
- secreción vaginal, secreción mamaria.
- pérdida de peso.

Factores que aumentan su riesgo de un coágulo de sangre en una vena

- Si tiene exceso de peso (índice de masa corporal o IMC superior a 30 kg/m²).
- Si alguno de sus parientes próximos ha tenido un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano a una edad temprana (es decir, antes de los 50 años aproximadamente). En este caso podría tener un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre.
- Si necesita operarse o pasa mucho tiempo de pie debido a una lesión o enfermedad o si tiene la pierna enyesada. Tal vez haya que interrumpir el uso de APRIL®28 varias semanas antes de la intervención quirúrgica o mientras tenga menos movilidad. Si necesita interrumpir el uso de APRIL®28 pregúntele a su médico cuándo puede empezar a usarlo de nuevo.
- Al aumentar la edad (en especial por encima de unos 35 años).
- Si ha dado a luz hace menos de unas semanas.

El riesgo de presentar un coágulo de sangre aumenta cuantas más afecciones tenga. Los viajes en avión (más de 4 horas) pueden aumentar temporalmente el riesgo de un coágulo de sangre, en especial si tiene alguno de los demás factores de riesgo enumerados.

Es importante informar a su médico si sufre cualquiera de las afecciones anteriores, aunque no esté segura. Su médico puede decidir que hay que interrumpir el uso de APRIL®28.

Si mientras está utilizando APRIL®28 un pariente próximo experimenta una trombosis sin causa conocida o usted aumenta mucho de peso, informe a su médico.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 cada 10000 mujeres)

- empeoramiento de la porfiria (enfermedad del metabolismo de la hemoglobina),
- agravamiento de varices,

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- angioedema (los síntomas incluyen: hinchazón de la cara, lengua y/o garganta y/o dificultad para tragar o urticaria con posible dificultad para respirar.

Efectos adversos graves

Contacte con un médico de forma inmediata si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas de angioedema: hinchazón de la cara, lengua y/o garganta, y/o dificultad para tragar o urticaria con posible dificultad para respirar.

Todas las mujeres que toman anticonceptivos hormonales combinados corren mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas (tromboembolismo venoso (TEV)) o coágulos de sangre en las arterias (tromboembolismo arterial (TEA)).

Otras reacciones adversas muy poco frecuentes o con retraso en la aparición de los síntomas que se pueden producir o empeorar con algunos de los anticonceptivos orales combinados.

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de anticonceptivos orales combinados está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).
- Cáncer de cérvix.

Otras alteraciones

- Hipertrigliceridemia (aumento de grasas en la sangre resultando en un aumento del riesgo de pancreatitis cuando se usan de anticonceptivos orales combinados).

- Hipertensión.
- Aparición o agravamiento de alteraciones cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis (flujo de la bilis bloqueado); formación de cálculos biliares; una alteración metabólica llamada porfiria; lupus eritematoso sistémico (una enfermedad autoinmune crónica); síndrome urémico hemolítico (una enfermedad con aparición de coágulos de sangre); una alteración neurológica llamada corea de Sydenham; herpes gestacional (un tipo de alteración de la piel que ocurre durante el embarazo); pérdida de audición relacionada con otosclerosis.
- Alteraciones de la función hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma (manchas en las mejillas)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A., a farmacovigilancia@gador.com o al 0800-220-2273.

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6) ¿Cómo debo conservar APRIL®28?

No conservar a temperatura superior a 30°C.

7) Información adicional

Los comprimidos de APRIL®28 contienen lactosa. No contienen gluten.

8) Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de APRIL®28, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase exterior y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Elaborado en Ruta 8, KM 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado 45.685.

Fecha última revisión: ____/____/____



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente - EX-2024-09271778- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 14:32:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 14:32:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO MÉDICO

APRIL® 28

LEVONORGESTREL 0,100 mg

ETINILESTRADIOL 0,020 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto anaranjado contiene:

Levonorgestrel0,100 mg

Etinilestradiol0,020 mg

Excipientes: Betaciclodextrina, Cellactosa, Croscarmelosa Sódica, Almidón de Maíz, Laurilsulfato de Sódio, Estearato de Magnesio, Dióxido de Silicio Coloidal, Lactosa Monohidrato, Amarillo Ocaso Laca Alumínica, Opadry YS-1 Blanco, Opaglos AG-7350...c.s.

Cada comprimido recubierto blanco (inerte) contiene: Almidón de Maíz, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Celactosa, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1-7003 Blanco, Opaglos AG-7350C.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ATC: G03AC Anticonceptivo estro-progestacional monofásico.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El efecto sinérgico del uso combinado de estrógenos y progestágenos desde el comienzo del ciclo ovárico inhibe la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotrofinas. Específicamente los progestágenos inhiben la liberación de hormona luteinizante (LH), necesaria para la ovulación y los estrógenos inhiben la liberación de hormona folículoestimulante (FSH). Como resultado de estos cambios, generalmente se inhibe la ovulación. Otros efectos incluyen el retraso madurativo del endometrio y la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período ovulatorio. APRIL® 28 genera efectos que se asemejan al ciclo hormonal fisiológico, permitiendo un mejor control del ciclo. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) constituyen el método anticonceptivo reversible más efectivo que se conoce.

Propiedades Farmacocinéticas

Tanto el levonorgestrel como el etinilestradiol se absorben en forma rápida y completa luego de su administración por vía oral. El levonorgestrel es el (-) isómero del norgestrel. Su biodisponibilidad es completa debido que no sufre el efecto inactivador de primer paso hepático. La ligadura proteica es elevada (95%), especialmente a la albúmina y a la globulina ligadora de hormonas sexuales, siendo sus porcentajes dependientes de la relación entre los componentes progestacional y estrogénico. Se metaboliza en el hígado y se elimina, al igual que sus metabolitos, principalmente con la orina (40-68%) y con las heces (16-48%). La vida media de eliminación del levonorgestrel en estado estacionario es de 36 ± 13 horas. El etinilestradiol sufre un efecto inactivador de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, siendo la biodisponibilidad aproximadamente entre 38 y 48 %. Es

metabolizado en el hígado por enzimas del complejo enzimático del citocromo P450, se elimina con la orina y las heces como conjugados glucurónidos y sulfatos alcanzando posteriormente, la circulación enterohepática. La vida media de eliminación es de $18 \pm 4,7$ horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Iniciar el tratamiento el primer día del ciclo menstrual, considerando el primer día de la menstruación como el primero del ciclo. Los comprimidos de APRIL[®] 28 deben tomarse en el orden indicado en el envase (comenzando con el número 1), todos los días a la misma hora, con un poco de líquido. Se deberá tomar primero los comprimidos anaranjados (activos) y luego los blancos (inertes) de la siguiente forma: tomar un comprimido anaranjado diariamente por 21 días consecutivos seguidos de un comprimido blanco durante 7 días consecutivos. Los comprimidos se tomarán en forma continuada, un comprimido al día durante 28 días consecutivos. El envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido blanco del último envase. Dado que es preferible ingerir los comprimidos aproximadamente a la misma hora, se aconseja hacerlo rutinariamente después de la cena o al acostarse. El sangrado por supresión, semejante a una menstruación normal, se presenta habitualmente entre los 2 y 4 días de haber iniciado la toma de los comprimidos blancos (inertes). En los casos en que se cambie otro anticonceptivo estroprogestacional por APRIL[®] 28, ingerir el primer comprimido activo (el N° 1) el día del comienzo de la menstruación (ver PRECAUCIONES) sin considerar el período de descanso del anticonceptivo anterior. El nuevo ciclo de tratamiento se debe iniciar independientemente de que el sangrado continúe o haya cesado. Si excepcionalmente el sangrado no se presentara durante los 7 días de toma de los comprimidos blancos, el nuevo ciclo de tratamiento debe iniciarse tal como si hubiera

ocurrido, cerciorándose previamente por medio de algún método de diagnóstico sensible la ausencia de un embarazo. Si se presenta una hemorragia leve durante el período en que se ingieren los comprimidos, el tratamiento no debe ser interrumpido, puesto que estas pérdidas en general cesan espontáneamente y pueden ocurrir normalmente en los primeros ciclos de tratamiento. Si ellas fueran abundantes y semejantes a una menstruación normal, la conducta a seguir la indicará el médico tratante.

- *Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado (AOC, anillo vaginal, parche transdérmico):* La mujer debe empezar a tomar APRIL 28® preferiblemente al día siguiente de tomar el último comprimido con hormonas de su AOC previo, pero como muy tarde el día siguiente al intervalo sin comprimidos o del último comprimido de placebo de su AOC previo. En caso de que se haya usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe comenzar a tomar APRIL 28® preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche, pero a más tardar cuando se deba realizar la siguiente aplicación.

- *Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (mini-píldora, inyección, implante) o sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágenos:* La mujer puede cambiar a los comprimidos de APRIL 28® cualquier día de la toma de la mini-píldora (en caso de un implante o de un SIU, el día de su extracción; y en caso de un dispositivo inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección) pero se debe aconsejar en todos los casos usar otro método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

- *Después de un aborto en el primer trimestre:* Los comprimidos se pueden empezar a tomar inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva adicional.

- *Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre:* Se debe recomendar a la mujer que empiece a tomar los comprimidos entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se comienza más tarde es necesario añadir un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos. Si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe descartar que se haya producido un embarazo antes de comenzar a usar de nuevo el AHC o bien la mujer tiene que esperar a su siguiente periodo menstrual.

- *Olvido de comprimidos:* Los últimos 7 comprimidos del blíster son comprimidos de placebo. Por tanto, si se olvida uno de ellos no habrá consecuencias en el efecto de APRIL28®. No obstante, el comprimido olvidado se debe desechar para que no se prolongue la fase de comprimidos de placebo.

Las siguientes recomendaciones son aplicables en caso de olvido de comprimidos activos (primeros 21 comprimidos del envase tipo blíster):

APRIL 28® contiene una dosis muy baja de ambas hormonas y, en consecuencia, el margen de la eficacia anticonceptiva es pequeña, si se olvida un comprimido. En caso de olvido en la toma de algún comprimido se deben de seguir las siguientes recomendaciones:

- Si se retrasa menos de 12 horas en la toma de algún comprimido activo, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.
- Si se retrasa más de 12 horas en la toma de algún comprimido activo, la protección anticonceptiva se puede ver reducida.

La mujer debe tomar el último comprimido activo olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos activos a la vez. Posteriormente seguirá

tomando los comprimidos a la hora habitual hasta que tome todos los comprimidos activos. Debe desechar los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos de placebo). Se debe comenzar inmediatamente el siguiente blíster. Probablemente no haya hemorragia por privación hasta terminar los comprimidos activos del segundo blíster, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días en que tome los comprimidos.

CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AHC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).

Diagnóstico, presunción o antecedentes de tromboflebitis, trombosis venosa profunda, , o embolia pulmonar (EP).

Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.

Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p.ej., infarto de miocardio) o afección prodrómica (p.ej., angina de pecho).

- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p.ej., accidente isquémico transitorio, AIT).

- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares,
 - hipertensión grave,
 - dislipoproteinemia intensa.

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

Procesos malignos dependientes de esteroides sexuales, sospechados o confirmados (p.ej., de órganos genitales o mamas).

Hemorragia vaginal de causa no diagnosticada.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de este producto.

Uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir. Medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. • Valvulopatías y/o arritmias trombogénicas.

- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de cáncer de mama.

- Diagnóstico, presunción o antecedentes de carcinoma de endometrio u otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Sangrado vaginal anormal de causa no diagnosticada.
- Ictericia colestásica del embarazo o antecedentes de ictericia con el uso de anticonceptivos orales.
- Disfunción hepática o enfermedad hepática activa. Trastornos graves de la función hepática. Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Consumo elevado de cigarrillos (≥ 15 cigarrillos por día) y edad mayor de 35 años.

ADVERTENCIAS

El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de experimentar efectos secundarios cardiovasculares graves asociados con el uso de anticonceptivos orales. Dicho riesgo aumenta con la edad y con el consumo elevado de cigarrillos (15 o más cigarrillos por día) y es mayor en las mujeres de más de 35 años de edad. Se debe advertir muy seriamente a las mujeres que usan anticonceptivos orales que no deben fumar.

Exploración o consulta médica

Antes de iniciar o reiniciar el tratamiento con APRIL28(R), se debe realizar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar un embarazo.

Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las advertencias.

Es importante advertir a la mujer sobre la información de trombosis arterial y venosa, incluido el riesgo de APRIL28® en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, que conoce los factores de riesgo y conoce qué hacer en el caso de sospecha de trombosis.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Si se presenta cualquiera de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, es necesario evaluar los beneficios del uso de AHC frente a los posibles riesgos de cada caso, y se comentará la situación con la mujer antes de decidir si se comienza su uso. La mujer debe consultar con su médico en caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de esas afecciones o factores de riesgo. El médico decidirá entonces si se suspende el uso del medicamento.

La decisión de utilizar APRIL28® se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con APRIL28® 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.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en función de la presencia de factores de riesgo subyacentes.(Tabla1)

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
------------------	------------

Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de APRIL28®.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej., antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

El uso de anticonceptivos orales se asocia con un aumento en el riesgo de varios trastornos graves, incluyendo eventos trombóticos y tromboembólicos arteriales (como infarto de miocardio, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular), neoplasia hepática, enfermedades de la vesícula biliar e hipertensión arterial.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

En estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej., accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

a. Infarto de miocardio

Se ha atribuido un aumento en el riesgo de infarto de miocardio al uso de los anticonceptivos orales. Este riesgo involucra principalmente a las mujeres que fuman o tienen otros factores

de riesgo subyacentes para enfermedad arterial coronaria, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad mórbida y diabetes mellitus. El riesgo relativo de ataque cardíaco en las usuarias actuales de anticonceptivos orales es de 2 a 6. El riesgo es muy bajo en mujeres menores de 30 años de edad. Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos sumado al uso de anticonceptivos orales contribuye en forma sustancial a la incidencia de infarto de miocardio en mujeres mayores de 35 años de edad, siendo el tabaquismo la causa de la mayoría del exceso de casos. Las tasas de mortalidad asociadas con enfermedades del sistema circulatorio en usuarias de anticonceptivos orales han aumentado sustancialmente en las fumadoras mayores de 35 años de edad y en las no fumadoras mayores de 40 años de edad (Ver tabla: "Tasas de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio por 100.000 mujer-año según edad, consumo de cigarrillos y uso de anticonceptivos orales")

TABLA: TASAS DE MORTALIDAD POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO POR 100.000 MUJER-AÑO SEGÚN EDAD, CONSUMO DE CIGARRILLOS Y USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES (AO)				
EDAD	USUARIAS DE AO NO FUMADORAS	USUARIAS DE AO FUMADORAS	CONTROLES NO FUMADORAS	CONTROLES FUMADORAS
15-24	0	10,5	0	0
25-34	4,4	14,2	2,7	4,2
35-44	21,5	63,4	6,4	15,2
45+	52,4	206,7	11,4	27,9

(Adaptado de P.M. Layde y V. Beral. Lancet, 1:541–546, 1981.)

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón,
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago,

- sensación de plenitud, indigestión o ahogo, sudoración, náuseas, vómitos o mareo,
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento,
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Los anticonceptivos orales pueden agravar los efectos de algunos factores de riesgo bien conocidos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la edad y la obesidad. En particular, algunos progestágenos disminuyen el colesterol HDL y provocan intolerancia a la glucosa, mientras que los estrógenos pueden generar un estado de hiperinsulinismo. Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan la presión arterial. Efectos similares sobre los factores de riesgo se han asociado con un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca. Los anticonceptivos orales deben ser usados con precaución en mujeres que presenten factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

b. Tromboembolismo

Se ha comprobado que existe un aumento en el riesgo de enfermedades tromboticas y tromboembolicas asociado con el uso de anticonceptivos orales. Los estudios de casos y controles indican que el riesgo relativo en usuarias de anticonceptivos orales comparado con el de no usuarias es de 3 para el primer episodio de trombosis venosa superficial, de 4 a 11 para trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, y de 1,5 a 6 en mujeres con factores predisponentes para enfermedad tromboembolica venosa. Los estudios de cohortes sugieren que el riesgo relativo es algo menor, de aproximadamente 3 para casos nuevos y de 4,5 para casos nuevos que requieran hospitalización. La incidencia aproximada de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en usuarias de dosis bajas (<50 mcg de etinilestradiol) de anticonceptivos orales combinados es de hasta 4 por cada 10.000

mujeres/año comparado con 0,5-3 por 10.000 mujeres-año para las no usuarias. Sin embargo, la incidencia es menor que la asociada con el embarazo (6 por 10.000 mujeres-año). El exceso de riesgo es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. El tromboembolismo venoso puede ser fatal. El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los anticonceptivos orales no está relacionado con la duración del uso y desaparece una vez suspendido el tratamiento.

El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres que tienen factores predisponentes es el doble del que se observa en mujeres que no presentan condiciones predisponentes. Entre las condiciones que predisponen a la aparición de trombosis venosa y tromboembolismo se encuentran la obesidad, cirugía o traumatismo, parto reciente o aborto en el segundo trimestre, inmovilización prolongada, edad avanzada. Se ha informado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas con el uso de anticonceptivos orales. Siempre que sea posible, el tratamiento con anticonceptivos orales debe ser interrumpido al menos cuatro semanas antes y hasta dos semanas después de una cirugía programada en el caso de intervenciones quirúrgicas asociadas con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, y también debe suspenderse el uso durante y después de una inmovilización prolongada. Dado que el puerperio inmediato también se asocia con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, se debe esperar como mínimo cuatro a seis semanas después del parto antes de iniciar la toma de anticonceptivos orales combinados, y una vez transcurrido ese plazo sólo pueden utilizarlos las mujeres que hayan decidido no amamantar.

c. Enfermedades cerebrovasculares

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan tanto el riesgo relativo como el riesgo atribuible de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos

y hemorrágicos), aunque en general el riesgo es mayor en mujeres de más de 35 años de edad, hipertensas, que también fuman. Se observó que la hipertensión es un factor de riesgo para ambos tipos de accidente cerebrovascular, tanto en usuarias como en no usuarias, mientras que el consumo de cigarrillos contribuye a aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Un estudio de gran tamaño ha demostrado que el riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares trombóticos se encuentra en un rango de 3 en usuarias normotensas a 14 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular hemorrágico informado fue de 1,2 en no fumadoras usuarias de anticonceptivos orales, de 2,6 en no fumadoras no usuarias, de 7,6 en fumadoras usuarias, de 1,8 en usuarias normotensas y de 25,7 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo atribuible también es mayor en mujeres de edad más avanzada. Los anticonceptivos orales también aumentan el riesgo de accidentes cerebrovasculares en mujeres con factores de riesgo subyacentes, como ciertas trombofilias hereditarias o adquiridas, hiperlipidemia y obesidad. Las mujeres con migraña (especialmente migraña con aura) que toman anticonceptivos orales combinados pueden tener un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo,
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación,
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender,
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos,
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida,

- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

d. Riesgo de enfermedades vasculares relacionado con la dosis del anticonceptivo oral

Se ha observado una asociación positiva entre la cantidad de estrógeno y de progestágeno en los anticonceptivos orales y el riesgo de enfermedades vasculares (Tabla2).

Tabla2. Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Se ha informado un descenso en los niveles séricos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con el uso de varios agentes progestacionales. La disminución de las lipoproteínas de alta densidad en suero se ha asociado con un aumento en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. Dado que los estrógenos aumentan el colesterol HDL, el efecto neto

de un anticonceptivo oral depende del equilibrio alcanzado entre las dosis de estrógeno y progestágeno y de la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno usado en el anticonceptivo. La cantidad de ambas hormonas debe ser tenida en cuenta al momento de elegir un anticonceptivo oral. Los principios de la buena práctica terapéutica recomiendan minimizar la exposición a estrógenos y a progestágenos. Para cualquier combinación de estrógeno/progestágeno, la dosis prescrita debe ser la que contenga la menor cantidad posible de estrógeno y progestágeno que sea compatible con una baja tasa de fracaso terapéutico y con las necesidades de cada paciente. Las mujeres que comiencen a tomar anticonceptivos orales por primera vez deberían utilizar preparaciones que contengan la menor cantidad de estrógenos posible que se considere adecuada para cada paciente, evaluada en forma individual.

e. Persistencia del riesgo de enfermedad vascular

Dos estudios han demostrado la persistencia del riesgo de enfermedad vascular en mujeres que usan o han usado anticonceptivos orales. En un estudio realizado en los Estados Unidos, el riesgo de padecer infarto de miocardio luego de haber discontinuado el uso de anticonceptivos orales persiste al menos 9 años en mujeres de 40 a 49 años de edad que hayan tomado anticonceptivos orales durante cinco años o más, pero este aumento en el riesgo no fue demostrado para otros grupos etáreos. En otro estudio llevado a cabo en Gran Bretaña, el riesgo de enfermedad cerebrovascular persistió al menos 6 años luego de la interrupción del uso de anticonceptivos orales, aunque el exceso de riesgo fue muy pequeño. Sin embargo, en ambos estudios se utilizaron formulaciones de anticonceptivos orales que contenían 50 microgramos o más de estrógenos.

Carcinoma de los órganos reproductivos y de mama

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de cáncer de mama, de endometrio, de ovario y cáncer cervical en mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Aunque el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama puede estar ligeramente aumentado en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados (RR=1,24), una vez suspendido el tratamiento el exceso de riesgo va disminuyendo con el tiempo y desaparece a los 10 años. Los patrones de riesgo son similares independientemente de la historia reproductiva de la mujer o de sus antecedentes familiares de cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en mujeres que nunca tomaron anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es un tumor sensible a hormonas, las mujeres que tienen o han tenido cáncer de mama no deben usar anticonceptivos orales. Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos orales ha sido asociado con un aumento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial en algunas poblaciones de mujeres. Sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto dichos hallazgos pueden ser debidos al uso de los anticonceptivos o a diferencias en la conducta sexual y a otros factores.

A pesar de que se han realizado muchos estudios acerca de la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer de mama y cervical, no se ha establecido una relación causa-efecto.

Neoplasia hepática

Los adenomas hepáticos benignos están asociados con el uso de anticonceptivos orales. Cálculos indirectos han estimado que el riesgo atribuible es de 3,3 casos/100.000 en usuarias de anticonceptivos orales, y este riesgo aumenta luego de cuatro o más años de uso.. Raramente, se observaron tumores malignos de hígado en las usuarias de AHC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales.

Se debe considerar la posibilidad de tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AHC en presencia de dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Lesiones oculares

Se han informado casos clínicos de trombosis retiniana asociados con el uso de anticonceptivos orales, que pueden resultar en pérdida parcial o total de la visión. En caso de pérdida parcial o total de la visión sin causa diagnosticada, aparición de proptosis o diplopía, edema de papila o lesiones vasculares retinianas, se debe suspender el uso del anticonceptivo oral y tomar medidas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento en forma inmediata.

Uso de anticonceptivos orales antes del embarazo o durante las primeras etapas del embarazo

Extensos estudios epidemiológicos no hallaron un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en hijos de mujeres que tomaron anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco han sugerido la existencia de efectos teratogénicos (especialmente en cuanto a anomalías cardíacas o acortamiento de miembros) con el uso inadvertido de anticonceptivos orales durante las primeras etapas del embarazo.

No se deben administrar anticonceptivos orales para inducir sangrado por privación como prueba de embarazo, ni tampoco para tratar la amenaza de aborto o el aborto espontáneo.

En toda paciente que haya experimentado falta de dos períodos consecutivos se debe descartar embarazo.

Si la paciente no ha seguido correctamente el esquema posológico prescrito, la posibilidad de embarazo debe ser descartada desde el momento en que falta el primer período. Si se confirma el embarazo, la toma del anticonceptivo oral debe ser suspendida.

Enfermedades de la vesícula biliar

Los anticonceptivos orales combinados pueden empeorar una colecistopatía existente, y acelerar el desarrollo de la misma en mujeres previamente asintomáticas. Estudios tempranos han informado un aumento de por vida en el riesgo relativo de cirugía de la

vesícula biliar en usuarias de anticonceptivos orales y estrógenos. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que el riesgo relativo de desarrollar colecistopatías en usuarias de anticonceptivos orales puede ser mínimo. Estos hallazgos recientes pueden estar relacionados con el uso de formulaciones de anticonceptivos orales hormonales con dosis más bajas de estrógenos y progestágenos.

Efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales pueden provocar intolerancia a la glucosa en un porcentaje significativo de usuarias. Este efecto está directamente relacionado con la dosis de estrógenos. Los progestágenos aumentan la secreción de insulina y generan resistencia a la insulina; este efecto varía entre los distintos agentes progestacionales. Sin embargo, los anticonceptivos orales parecen no tener ningún efecto sobre la glucemia en ayunas en mujeres no diabéticas. Debido a estos hallazgos, las mujeres prediabéticas y diabéticas que utilicen anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente.

Una pequeña proporción de mujeres experimenta hipertrigliceridemia persistente durante la toma de anticonceptivos orales combinados. Se han informado cambios en los niveles séricos de triglicéridos y de lipoproteínas en usuarias de anticonceptivos orales. Las mujeres que tienen hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, tienen un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AHC.

Durante el uso de anticonceptivos orales combinados se ha descrito el empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

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.

Presión arterial elevada

Las mujeres con hipertensión arterial severa no deben utilizar anticonceptivos hormonales. Se ha informado una elevación de la presión arterial en usuarias de anticonceptivos orales; este aumento es más probable en las mujeres de mayor edad y con el uso continuado. Aunque se ha descrito un pequeño incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman AHC, los incrementos clínicamente relevantes son raros. Sólo en esos casos raros está justificado retirar inmediatamente los AHC. No se ha establecido la relación sistemática entre AHC e hipertensión clínica. A las mujeres que tengan antecedentes de hipertensión arterial, enfermedades relacionadas con la hipertensión arterial, o enfermedad renal debe aconsejarse que utilicen otro método anticonceptivo. Las mujeres hipertensas que elijan tomar anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente, y si se produce un aumento significativo de la presión arterial, se debe suspender la toma del anticonceptivo oral. En la mayoría de las mujeres, la presión arterial elevada retorna a niveles normales luego de discontinuar el uso del anticonceptivo oral y no se observan diferencias en la aparición de hipertensión entre las mujeres que alguna vez han usado anticonceptivos orales y las que nunca los han tomado.

Cefalea / migraña

En caso de aparición o exacerbación de migraña o desarrollo de cefalea con patrón no habitual, recurrente, persistente o severa se debe suspender el uso de los anticonceptivos orales e investigar la causa.

Irregularidades en el sangrado

Con los AHC se puede producir sangrado irregular (hemorragia intercurrente o manchado), en especial durante los primeros meses de uso. Por tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un periodo de adaptación de unos tres ciclos.

Se notificó en las usuarias de la combinación etinilestradiol/levonorgestrel hemorragia (manchado y/o hemorragia irruptiva) en más del 50% de los casos de durante los primeros 6 meses de uso.

. El tipo y la dosis de progestágeno pueden ser importantes. En caso de sangrado por privación o de cualquier sangrado vaginal anormal, se deben evaluar las posibles causas no hormonales y tomar las medidas diagnósticas adecuadas para descartar patología maligna o embarazo. Si se descarta la existencia de una patología, es posible que el problema se resuelva con el tiempo o cambiando a otra formulación de anticonceptivo oral. En caso de amenorrea se debe descartar embarazo. Luego de suspender el uso del anticonceptivo oral combinado, algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea, especialmente si ya habían presentado estas alteraciones anteriormente.

Embarazo ectopico

El embarazo, tanto ectópico como intrauterino, se pueden producir en caso de falla del método anticonceptivo.

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

PRECAUCIONES

Generales

Se debe informar a las pacientes que este producto no protege contra la infección por VIH/HIV (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Examen físico y seguimiento

Se debe confeccionar y actualizar regularmente la historia clínica personal y familiar y realizar un examen físico completo en forma periódica a todas las pacientes, incluyendo las usuarias de anticonceptivos orales. No obstante, el examen físico puede posponerse hasta después de haber iniciado el tratamiento con anticonceptivos orales, si la paciente así lo solicita y si el médico lo considera apropiado. El examen físico debe incluir especialmente el control de la presión arterial, de las mamas y de los órganos abdominales y pélvicos, la citología cervical (Papanicolau) y las pruebas de laboratorio relevantes. En caso de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado, se deben tomar las medidas apropiadas para descartar un tumor maligno. Se debe vigilar con especial cuidado a las pacientes que presenten antecedentes familiares de cáncer de mama y/o tengan nódulos mamarios.

Trastornos lipídicos

Las pacientes que estén recibiendo tratamiento para la hiperlipidemia deben ser controladas cuidadosamente si deciden tomar anticonceptivos orales. Algunos progestágenos pueden aumentar los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de la hiperlipidemia. Una pequeña proporción de mujeres, mientras toman anticonceptivos orales, tendrán cambios lipídicos desfavorables. En mujeres con dislipidemias no controlada, se debe considerar la anticoncepción no hormonal. La ocurrencia de hipertrigliceridemia persistente puede darse, en una pequeña población de usuarias de anticonceptivos orales combinados. La elevación de los triglicéridos

plasmáticos puede conducir a pancreatitis y otras complicaciones. En pacientes con defectos familiares del metabolismo de las lipoproteínas que tomaron formulaciones con estrógenos, se informaron elevaciones significativas del nivel de triglicéridos plasmáticos que resultaron en pancreatitis.

Función hepática

Se debe suspender el uso de anticonceptivos orales en cualquier mujer que presente ictericia. El metabolismo de las hormonas esteroideas puede verse disminuido en pacientes con función hepática alterada.

Retención de líquidos

Los anticonceptivos orales pueden causar un cierto grado de retención de líquidos. Por lo tanto, deben ser prescritos con precaución y sólo bajo seguimiento estricto en pacientes con enfermedades que puedan verse agravadas por la retención de líquidos.

Trastornos emocionales

Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser vigiladas cuidadosamente, y si hay recurrencia de depresión grave se debe suspender el uso del anticonceptivo oral. En pacientes que presenten depresión significativa durante el tratamiento con anticonceptivos orales, se debe suspender la toma y usar un método anticonceptivo alternativo, para tratar de determinar si el síntoma tiene relación con la droga.

Lentes de contacto

Las usuarias de lentes de contacto que experimenten cambios en la visión o en la tolerancia a las lentes deben ser examinadas por un oftalmólogo.

Gastrointestinal

La diarrea y / o vómitos, pueden reducir la absorción de los anticonceptivos orales, resultando en una disminución de sus concentraciones séricas.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa en su formulación. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Cambios en la eficacia anticonceptiva de los ACO asociados con la administración concomitante de otros productos:

Efecto de otros medicamentos sobre Anaomi Diario:

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

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática se puede mantener durante aproximadamente 4 semanas.

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera se debe utilizar durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante con el medicamento y durante los 28 días posteriores a su interrupción.

La eficacia anticonceptiva puede reducirse cuando los anticonceptivos hormonales se administran en forma conjunta con Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína,

primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Cuando se co-administran con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar el prospecto del medicamento concomitante para VIH/VHC e identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional.

El método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión.

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

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

Varios casos de falla del método anticonceptivo y hemorragia por disrupción han sido reportados en la literatura con la administración concomitante de antibióticos como ampicilina, otras penicilinas, tetraciclinas y otros antimicrobianos como la griseofulvina. Sin embargo, los estudios de farmacología clínica, que investigan las interacciones medicamentosas entre los anticonceptivos orales combinados y los antibióticos, han reportado resultados inconsistentes.

La rifampicina aumenta el metabolismo del etinilestradiol y de algunas progestinas (por ejemplo, la noretindrona). La administración concomitante de rifampicina se ha asociado con una reducción en la eficacia anticonceptiva y con un aumento en las irregularidades menstruales.

No se pueden descartar cambios relacionados con la minociclina en los niveles plasmáticos de estradiol, progesterona, FSH y LH, así como tampoco sangrado por privación o falla de la anticoncepción.

Se ha demostrado que ciertos anticonvulsivantes como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina aumentan el metabolismo del etinilestradiol y/o de algunas progestinas, lo que podría resultar en una reducción en la eficacia anticonceptiva.

Varios de los inhibidores de la proteasa (anti-HIV) se han estudiado con la co-administración de anticonceptivos orales hormonales combinados; en algunos casos se han observado cambios significativos (aumento y disminución) de los niveles plasmáticos de estrógenos y progestinas. La seguridad y eficacia de los anticonceptivos orales puede verse afectada

con la administración conjunta de los inhibidores de la proteasa anti- HIV. Se deben consultar los prospectos particulares de los mencionados inhibidores de la proteasa anti- HIV para obtener mayor información sobre las interacciones medicamentosas.

Productos elaborados que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir las enzimas hepáticas (citocromo P 450) y el transportador de la glicoproteína P, y puede reducirse la efectividad anticonceptiva. Esto también puede dar lugar a sangrado por privación. El uso concomitante de bosentan y productos que contienen etinilestradiol puede resultar en disminución de las concentraciones de estas hormonas anticonceptivas, lo que aumenta el riesgo de embarazo no deseado y de sangrado no programado.

Efecto de los AHC sobre otros medicamentos

Se han notificado aumentos de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina con la administración concomitante de anticonceptivos orales.

Se ha demostrado que los AHC inducen el metabolismo de lamotrigina dando lugar a concentraciones plasmáticas subterapéuticas de lamotrigina.

Los inhibidores de CYP 3A4 como indinavir, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, y troleandomicina puede aumentar los niveles hormonales plasmáticos. La administración concomitante de troleandomicina con anticonceptivos orales combinados, también puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática.

como el paracetamol

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).

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Ciertas pruebas de la función endócrina y hepática y algunos componentes sanguíneos pueden ser afectados por los anticonceptivos orales:

- a) Aumento de la protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; disminución de la antitrombina 3; aumento de la agregación plaquetaria inducida por norepinefrina.
- b) Aumento de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total en plasma, medido por el yodo ligado a proteína (PBI), por T4 por columna o por radioinmunoensayo. Disminución de la captación de T3 libre por resina, que refleja el aumento en la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG); la concentración de T4 libre permanece inalterada.
- c) Otras proteínas ligadoras pueden estar aumentadas en suero.
- d) Las globulinas ligadoras de hormonas sexuales aumentan y resultan en niveles plasmáticos elevados de esteroides sexuales totales y de corticoides; sin embargo, los niveles de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin cambios.
- e) Los triglicéridos pueden estar aumentados, y los niveles de otros lípidos y lipoproteínas pueden ser afectados.
- f) La tolerancia a la glucosa puede verse disminuida.

g) Los niveles séricos de folatos pueden disminuir con el uso de anticonceptivos orales. Esto puede revestir importancia clínica si una mujer queda embarazada poco tiempo después de haber discontinuado los anticonceptivos orales.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Los estudios preclínicos (toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción) no han demostrado otros efectos aparte de los que se pueden explicar por el perfil hormonal conocido del etinilestradiol y el levonorgestrel. No obstante, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de estrógenos.

Embarazo

Embarazo categoría X. No se deben administrar estrógenos ni progestinas durante el embarazo.

Lactancia

Se han detectado pequeñas cantidades de esteroides de anticonceptivos orales en la leche materna, y se han informado algunos efectos adversos en los lactantes, incluyendo ictericia y agrandamiento mamario. Además se ha informado que la administración de anticonceptivos orales durante el puerperio puede interferir con la lactancia al disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Siempre que sea posible, se debe aconsejar a las madres que estén amamantando que no usen anticonceptivos orales hasta que no haya terminado por completo el período de lactancia y que entretanto utilicen otros métodos anticonceptivos.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia ha sido establecida en mujeres en edad fértil. Se espera que la seguridad y eficacia sean iguales en adolescentes post-púberes menores de 16 años de edad que para las usuarias mayores de 16 años. El uso de este producto no está indicado antes de la menarca.

REACCIONES ADVERSAS

Los que siguen son EA graves que han sido descritos (ver también Advertencias): tromboflebitis, trombosis venosa, tromboembolismo arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, hemorragia cerebral, trombosis cerebral, hipertensión arterial, enfermedades de la vesícula biliar, adenomas hepáticos o tumores hepáticos benignos, carcinomas hepatocelulares, carcinoma de órganos reproductivos y mamas.

Existe evidencia de asociación entre los siguientes trastornos y el uso de anticonceptivos orales: trombosis mesentérica, colitis isquémica, trombosis retiniana.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en usuarias de anticonceptivos orales;

Sistema orgánico	Frecuentes ($\geq 1/100$ y < 10)	Ocasionales ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$)	Raras ($> 1/10.000$ y $< 1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Retención de fluidos	

Trastornos psiquiátricos	Depresión, alteración del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	migrañas	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA)*
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal	Vómitos, diarreas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria, dolor mamario	Aumento del tamaño de las mamas	Secreción mamaria, secreción vaginal
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso

Se han informado las siguientes reacciones adversas en usuarias de anticonceptivos orales pero la existencia de una asociación causal no ha sido confirmada ni refutada: acné, síndrome de Budd-Chiari, cataratas, hirsutismo, deterioro de la función renal, pérdida de cabello, nerviosismo, neuritis óptica (que puede llevar a la pérdida parcial o total de la visión), pancreatitis, síndrome premenstrual, lesión hepatocelular (ej. hepatitis, función hepática anormal)), enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite

una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

No se han reportado aún, efectos adversos graves en niños pequeños luego de la ingesta aguda de altas dosis de anticonceptivos orales en general. La sobredosis puede causar náuseas, y en las mujeres puede ocurrir sangrado por disrupción. No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

ESTE PRODUCTO NO PROTEGE DEL SIDA

PRESENTACIÓN

Envase con 28 comprimidos recubiertos (21 anaranjados activos y 7 blancos inertes).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Elaborado en Ruta 8, KM 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.685

Fecha de última revisión: __/__/__



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto - EX-2024-09271778- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 14:32:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 14:32:15 -03:00